

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Differenzierung von Hirntumoren mittels
dynamischer Magnetresonanztomographie**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von
Wolfgang Helwig Grieger
aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Zimmer
2. Prof. Dr. med. A. Villringer
3. Priv.-Doz. Dr. med. M. Hartmann

Eingereicht: 29. Juli 2004

Datum der Promotion: 26. September 2005

Zusammenfassung

Die hier verwendete Methode der dynamischen Magnetresonanztomographie (dMRT) erlaubte bei Hirntumorkranken erstmals, gleichzeitig neben dem regionalen zerebralen Blutvolumen (rCBV) und dem regionalen zerebralen Blutfluß weitere Parameter, wie Permeabilitäten, die interstitiellen Volumina und das Zellvolumen, zu bestimmen.

Anhand dieser Parameter sollte erstens geprüft werden, inwieweit diese zu einer besseren Malignitätseinstufung von Hirntumoren beitragen. Zweitens sollte geklärt werden, inwiefern sich die untersuchten Tumorguppen voneinander unterscheiden lassen. Drittens war es Ziel, ein in-vivo-Grading für die Gliome zu entwickeln.

Es wurden 60 Patienten mit verschiedenen Tumoren, wie Gliome, Metastasen, Meningeome und Lymphome, untersucht. Die aus der dMRT-Untersuchung erhaltenen Daten wurden mit einem pharmakokinetischen Modell ausgewertet. Für jeden Patienten wurden die oben genannten Parameter in Form von Bildern dargestellt und quantitativ berechnet.

Für die Tumordifferenzierung eignete sich das mittlere rCBV am besten: Innerhalb der Gliome konnte signifikant zwischen den Grad-II- und Grad-III-Gliomen und den Grad-II- und Grad-IV-Gliomen unterschieden werden. Weiterhin konnten die Meningeome signifikant von den anderen untersuchten Tumorentitäten abgegrenzt werden. Das in-vivo-Grading der Gliome erlaubte in 71 % der Fälle eine korrekte Zuordnung zum WHO-Grad. Die Parameterbilder lieferten neben Informationen für die Tumordifferenzierung auch beispielsweise Hinweise auf den heterogenen Tumoraufbau. Des weiteren ermöglichten sie, Narbengewebe gegenüber Tumorgewebe abzugrenzen und Folgen einer Strahlentherapie zu beobachten. Schließlich waren Aussagen über die Gefäßarchitektur und das Wachstum unterschiedlicher Tumorguppen möglich.

Die mit der hier verwendeten Methode der dMRT erhaltenen Parameter boten mehrere Vorteile: Eine Differenzierung einzelner Tumorguppen war möglich. Für die Gliome konnte mittels des in-vivo-Gradings eine quantitative Malignitätseinschätzung erfolgen. Die gewonnenen Informationen über den heterogenen Tumoraufbau erlauben bessere Biopsieergebnisse. Zusätzlich wurden Hinweise auf die Tumorphysiologie erhalten und es erschien möglich Veränderungen nach Therapie zu beobachten.

Abstract

A method of dynamic magnet resonance imaging (dMRI) was used, which allowed for the first time to determine simultaneously several parameters in patients with brain tumors. These parameters were the regional cerebral blood volume (rCBV), the regional cerebral blood flow, and in addition, permeabilities, interstitial volumes, and the cell volume.

First, it should be determined to what extent these parameters allow a better classification of the malignancy of brain tumors. Second, it should be evaluated how far it is possible to differentiate the examined tumor groups from each other. Third, a method for an in-vivo-grading specifically for gliomas should be developed.

Altogether 60 patients with different tumors such as gliomas, metastasis, meningiomas, and lymphomas were examined. The data of the dMRI examination were evaluated using a pharmacokinetic model. For every patient, the parameters mentioned above were shown in maps and calculated quantitatively.

The mean rCBV resulted in the best tumor differentiation: within the group of gliomas it was possible to differentiate significantly between grade-II- and grade-III-gliomas and grade-II- and grade-IV-gliomas. Furthermore, meningiomas were differentiated significantly from the other tumors. In respect to the group of gliomas, the tumor grades determined by the developed in-vivo-grading corresponded with the WHO grade of each glioma in 71 % of the cases. The parameter maps were not only useful for tumor differentiation, but also yielded information concerning the heterogeneous tumor structure. Additionally, these maps allowed to differentiate scar tissue from tumor tissue and effects of a radiotherapy could be observed. Finally, information about the vessel architecture and the growth of different tumor groups could be obtained.

The parameters determined by the dMRI method used here offered several advantages: it was possible to differentiate between single tumor groups. For the gliomas, a quantitative malignancy classification resulted from the in-vivo-grading. The information concerning the structure of the heterogeneity of the tumor allows for better biopsy results. Additionally, information was also obtained concerning the pathophysiology of the tumors and it seemed possible to observe changes after a therapy.

Schlüsselwörter:

Hirntumore, Dynamische MRT, Magnetresonanztomographie, Gliome, Grading, Tumordifferenzierung

Keywords:

Brain Tumors, Dynamic MRI, Magnet Resonance Imaging, Glioma, Grading, Tumor Differentiation

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

a	Bolusbreite
ADC	Apparent diffusion coefficient
AIF	Arterial input function
BHS	Blut-Hirn-Schranke
ca.	circa
C_b	Konzentration des Spurstoffes im arteriellen Blut
CBF	Cerebral blood flow
CBV	Cerebral blood volume
C_{cell}	Kontrastmittelkonzentration in den Zellen
CDK4	Cyclin dependent kinase 4
CDKN2A	Cyclin dependent kinase inhibitor 2A
C_{ev}	Extravaskuläre Kontrastmittelkonzentration
C_i	Kontrastmittelkonzentration im Interstitium
C_{if}	Kontrastmittelkonzentration des schnellen interstitiellen Volumens
C_{is}	Kontrastmittelkonzentration des langsamen interstitiellen Volumens
cm	Zentimeter
C_p	Kontrastmittelkonzentration im Blutplasma
$C_{p,b}(t)$	Konzentration des first-pass Bolus im Blutplasma
$C_{p,m}(t)$	Konzentration nach Kontrastmittelvermischung mit dem Blut
CT	Computertomographie
C_t	Spurstoffkonzentration im Gewebe
C_v	Spurstoffkonzentration im venösen Blut
dMRT	Dynamische Magnetresonanztomographie
DNA	Deoxyribonucleic acid
DSC-MRT	Dynamic susceptibility contrast-MRT
E	Extraktionsfraktion
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EPI	Echo-planar-imaging (-Sequenz)
F	Blutfluß
FGF	Fibroblast growth factor

FLASH	Fast low angle shot (-Sequenz)
FOV	Field of view
FTP	File transfer protocol
GBMO	Glioblastoma multiforme mit oligodendroglialem Anteil
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylenetriaminepentaacetic acid
Gl.	Gleichung
Gy	Gray
HIF-1	Hypoxia inducible factor 1
i	Interstitium
I	MR-Signalintensität
I_b	vaskulärer Anteil der Signalintensität eines Voxels
I_{ev}	extravaskulärer Anteil der Signalintensität eines Voxels
IR-SnapshotFLASH	Inversion recovery-Snapshot fast low angle shot (-Sequenz)
I_{voxel}	Signalintensität eines Voxels
J.	Jahre
J_s	Fluß des Kontrastmittels
λ_t	Verhältnis des Wasseranteils zwischen Blut und Gewebe
k	Transferkoeffizienten
K'	Ratenkonstante
K'_f	Austauschkonstante des schnell anreichernden interstitiellen Volumens
K'_s	Austauschkonstante des langsam anreichernden interstitiellen Volumens
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
k_t	spezifische Austauschkonstante für ein bestimmtes Gewebe
LOH	Loss of heterozygosity
M	Median
m	männlich
MIB-1-Antikörper	Made in Borstel-1-Antikörper; zum Nachweis des Ki67-Antigens (Ki = Kiel; Proliferationsmarker)
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol

mRNA	Messenger ribonucleic acid
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MTT	Mean transit time
MVD	Mean vessel density
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
NO	Stickstoffmonoxid
P	Permeabilität
p	Blutplasma
P'_s	Permeabilität des langsam anreichernden interstitiellen Volumens
P'_f	Permeabilität des schnell anreichernden interstitiellen Volumens
PDGF	Platelet-derived growth factor
PET	Positronenemissionstomographie
PTEN	Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase; Tumorsuppressorgen (Synonym: MMAC1 oder TEP1)
\bar{r}	mittlerer Gefäßradius
$R(t)$	Residuenfunktion
RB	Retinoblastom-Genmutation
$rCBF$	regional cerebral blood flow
$rCBV$	regional cerebral blood volume
ROI	Region of interest
S	Gefäßoberfläche
s	Sekunde
s.	siehe
SD-FLASH	Simultaneous-Dual-FLASH (-Sequenz)
SE-EPI	Spin-Echo-EPI (-Sequenz)
SPECT	Single-photon-emissions-computertomography
SPIO	Superparamagnetic iron oxide
SRTF	Saturation recovery Turboflash (-Sequenz)
t	Zeit
T	Tesla
t_0	Ankunftszeit des KM-Bolus
T1	longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxationszeit

T2	transversale oder Spin-Spin-Relaxationszeit
TE	Echozeit
TGF	Transforming growth factor
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
TSG	Tumorsuppressorgen
TurboFLASH	Turbo fast low angle shot (-Sequenz)
V	Gewebsblutvolumen
V_b	Blutvolumen
V_b/V_{voxel}	anteilmäßiges Gefäßvolumen ($rCBV$)
V_{cell}	Zellvolumen
$V_{\text{cell}}/V_{\text{voxel}}$	anteilmäßiges Zellvolumen
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
V_i	relatives interstitielles Volumen
V_{if}/V_{voxel}	anteilmäßiges schnelles interstitielles Volumen
V_{if}, V_{if}	schnelles interstitielles Volumen
V_{is}/V_{voxel}	anteilmäßiges langsames interstitielles Volumen
V_{is}, V_{is}	langsames interstitielles Volumen
V_i/V_{voxel}	anteilmäßiges gesamtes interstitielles Volumen
V_i	gesamtes interstitielles Volumen
v_p	Volumenanteil des Blutplasmas am gesamten Gewebsvolumen
VPF	Vascular permeability factor
V_t	Gesamtgewebsvolumen
V_{voxel}	Volumen eines Voxels
w	weiblich
wE	willkürliche Einheiten
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	4
3	GRUNDLAGEN	6
3.1	Gliome.....	6
3.1.1	Epidemiologie	6
3.1.2	Genetische Grundlagen und Angiogenese	6
3.1.3	Verwendete Klassifikationen und Gradierungen.....	11
3.1.4	Therapie von Gliomen	15
3.1.4.1	Aktuelle Therapien	15
3.1.4.2	Neue Therapieansätze	17
3.2	Magnetresonanztomographie.....	18
3.2.1	Entstehung	18
3.2.2	Physikalische und technische Grundlagen	18
3.2.3	Relaxationszeiten	19
3.2.4	Signalintensität und Kontrast	20
3.2.5	Kontrastmittel.....	21
3.2.6	Bilderzeugung.....	21
3.2.7	Dynamische Meßverfahren in der MRT	23
3.2.7.1	Relaxationsgewichtete dMRT	23
3.2.7.2	Suszeptibilitätsgewichtete dMRT	25
3.3	Pharmakokinetische Modelle.....	27
3.3.1	Ein-Kompartimente-Modelle	28
3.3.1.1	Modell nach Kety	28
3.3.1.2	Modell nach Rosen.....	29
3.3.2	Zwei-Kompartimente-Modelle	32
3.3.2.1	Berechnung nach Tofts et al.....	33
3.3.2.2	Berechnung nach Larsson et al.....	34
3.3.2.3	Berechnung nach Brix et al.	34

4	PATIENTEN UND METHODEN	38
4.1	Patienten.....	38
4.2	MR-Untersuchung.....	40
4.2.1	Vorbereitungen	40
4.2.2	Durchführung.....	40
4.2.3	Datentransfer	41
4.3	Datenauswertung.....	42
4.3.1	Aufbereitung der Daten	42
4.3.2	Verwendetes pharmakokinetisches Modell.....	42
4.3.3	MR-Signalkonvertierung	45
4.3.4	Erstellung der Parameterbilder	47
4.3.5	Meßfehler	50
4.3.6	Quantitative Ermittlung der verschiedenen Tumorparameter	51
4.3.7	Statistische Auswertung	52
5	ERGEBNISSE	54
5.1	Visuelle Darstellung der bestimmten Parameter	54
5.1.1	Vorbemerkungen	54
5.1.2	Darstellung verschiedener Tumorarten	57
5.1.2.1	Gliome mit WHO-Grad II	57
5.1.2.2	Gliome mit WHO-Grad III	59
5.1.2.3	Gliomrezidiv mit WHO-Grad III	61
5.1.2.4	Gliome mit WHO-Grad IV	64
5.1.2.5	Lymphome.....	67
5.1.2.6	Meningeome.....	69
5.1.2.7	Meningeom aus Kapitel 5.1.2.6 unter Bestrahlung.....	72
5.1.2.8	Metastasen.....	74
5.1.3	Darstellung spezieller Tumore und Strukturen.....	76
5.1.3.1	Darstellung eines Ganglioglioms	76
5.1.3.2	Darstellung eines inhomogen vaskularisierten Glioblastoms.....	78
5.1.3.3	Darstellung eines nichtanreichernden Glioblastoms.....	80

5.1.3.4	Darstellung von Narbengewebe nach Operation	83
5.2	Statistische Darstellung und Beschreibung der einzelnen Parameter	85
5.2.1	Mittlere rCBV	86
5.2.2	Mittlere rCBF	89
5.2.3	Mittlere Permeabilitäten P'_f und P'_s	92
5.2.4	Mittlere interstitielle Volumina und mittleres Zellvolumen	94
5.3	Tumordifferenzierung anhand der untersuchten Parameter	98
5.3.1	Darstellung der verschiedenen Tumorguppen	98
5.3.2	Darstellung der Gliomgrade mittels mittlerem rCBF und rCBV	100
5.3.3	Gliomdifferenzierung mittels dMRT-Tumorgrading	102
6	DISKUSSION	108
6.1	Dynamisches Meßverfahren	108
6.2	Pharmakokinetisches Modell	110
6.3	Unterscheidung der Tumore anhand der ermittelten Parameter	112
6.4	Nützlichkeit des verwendeten dMRT-Gradings	124
6.5	Eignung der Parameterbilder gegenüber konventionellen MRT- Aufnahmen zur Diagnosefindung	125
6.6	Beobachtete Veränderungen nach Therapie	126
7	ZUSAMMENFASSUNG	129
	LITERATURVERZEICHNIS	132
	ANHANG	152
	DANKSAGUNG	165
	LEBENS LAUF	166
	ERKLÄRUNG AN EIDES STATT	168

1 EINLEITUNG

Gehirntumore in den westlichen Industrienationen nehmen einen vergleichsweise geringen Anteil unter den malignen Erkrankungen ein. Verglichen mit anderen Krebsarten wie Brust- oder Lungenkrebs treten sie lediglich mit einer Häufigkeit von etwa einer Neuerkrankung auf 10 000 Einwohner pro Jahr auf (Schlegel und Wiestler, 2001). In Deutschland allein beträgt ihr Anteil an allen bösartigen Neubildungen etwas mehr als zwei Prozent (Schön et al., 1999), altersbezogen betrachtet, stehen sie jedoch bei Kindern mit 20 % an zweithäufigster Stelle (Batzler et al., 2002). Den größten Anteil bei den primär neu auftretenden Hirntumoren im zentralen Nervensystem (ZNS) bilden hierbei die Gliome (Poeck und Hacke, 2001).

Im Bereich der radiologischen Diagnostik sind heutzutage die in den siebziger Jahren entwickelte Computertomographie (CT) von G. N. Hounsfield und die Magnetresonanztomographie (MRT) von P. C. Lauterbur die beiden wichtigsten Nachweisverfahren für Hirntumore (Zimmer und Traupe, 2001). Die Aussagen dieser Verfahren sind jedoch bezüglich einiger Fragestellungen beschränkt. Möchte man beispielsweise zwischen niedrig- und hochgradig malignen Tumoren unterscheiden, so sind MR-Untersuchungen mit T1-, T2-Wichtung, gemessener Protonendichte oder deren Kombinationen nicht ausreichend spezifisch (Just und Thelen, 1988). Um die Aussagekräftigkeit der MRT zu verbessern, wurden zusätzlich Kontrastmittel (KM) verwendet. Obwohl das auf Gadolinium basierende paramagnetische KM Gd-DTPA deutlich zu einer Erhöhung der Spezifität und Sensitivität in der Diagnostik von Hirntumoren beigetragen (Carr et al., 1984; Healy et al., 1987; Schwaighofer et al., 1990) hat, läßt eine Anreicherung des KM oder dessen Fehlen keine genauere Differenzierung zwischen einem niedrig- oder einem hochgradigen Tumor zu. Weiterhin können gerade bei dem heterogenen Aufbau der häufig auftretenden Gliome durch Biopsien gewonnene Proben zu Fehlern bei der Bestimmung des histologischen Grades führen (Glantz et al., 1991; Russel und Rubinstein, 1989). Ein wesentlicher Grund hierfür ist, daß man anhand der mit KM durchgeführten konventionellen MRT- oder CT-Untersuchungen nicht das korrekte, höchstmaligneste Areal des Tumors für die durchzuführende Biopsie erkennen kann. Daraus resultierend, kann in der weiteren Behandlung die Wahl auf eine suboptimale Therapie fallen. Um dies zu verhindern,

muß darum eine genaue Diagnostik und Differenzierung der verschiedenen Hirntumore vorausgehen.

Hierfür sind neben wesentlichen Kenntnissen über die Tumormorphologie auch Aussagen speziell über die Vaskularisation wichtig. Einerseits ist bekannt, daß für das Tumorwachstum ab einer bestimmten Größe (Fläche größer als $0,125 \text{ mm}^2$) die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen nicht mehr gewährleistet ist und deswegen neue Gefäße ausgebildet werden müssen (Folkman, 1971). Andererseits zeigten zusätzlich allgemeine Tumorstudien, daß eine erhöhte Malignität gleichzeitig mit einer verstärkten Vaskularisation einhergeht (Brem et al., 1972; Macchiarini et al., 1992; Weidner et al., 1991). Aus diesem Grunde beschäftigten sich viele Arbeiten mit der Quantifizierung des zerebralen Blutvolumens (CBV) und des zerebralen Blutflusses (CBF). Die Bestimmung dieser vaskularisationsabhängigen Parameter erfolgte mit unterschiedlichen Verfahren und verschiedenen Spurstoffen. Überwiegend wurden hier dynamische Verfahren angewandt, bei welchen der Spurstoff als Bolus injiziert und anschließend die zeitliche Verteilung im Tumor oder Gewebe gemessen wird.

Von der dynamischen CT her ist bekannt, daß die gemessenen Dichte-Zeit-Kurven nach KM-Applikation zur Differentialdiagnosenfindung beitragen können und außerdem funktionelle Informationen bezüglich der Blut-Hirn-Schranken(BHS)-Integrität und der Permeabilität liefern (Flower et al., 1985; Hopper et al., 1987; Young et al., 1980). Ferner können ebenso wie mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET) und der Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) Aussagen über das CBF und das CBV getroffen werden (Hirano et al., 1996; Mineura et al., 1997; Mineura et al., 1999; Namba et al., 1996; Roberts et al., 2002). Eine weitere Möglichkeit der CBF-Bestimmung besteht auch unter Verwendung des stabilen Spurstoffes Xenon in der CT (Nakagawa et al., 1998).

Die Nachteile der bisher beschriebenen Verfahren bestehen darin, daß sowohl die PET als auch die SPECT über eine schlechte räumliche Auflösung verfügen und somit eine schlechte Sensitivität gegenüber kleinen Läsionen aufweisen (Roberts und Dillon, 2000). Außerdem sind die PET und die Xenon-CT nicht überall klinisch verfügbar, und alle bisher genannten Verfahren weisen zudem für den Patienten eine Belastung in Form von Röntgen- oder radioaktiver Strahlung auf. Belastungsfrei ist demgegenüber die dynamische MRT (dMRT), welche außerdem auf Grund der besseren

Signalanreicherung gegenüber der CT zu besseren Ergebnissen führen kann (Graif et al., 1985).

Bei allen Verfahren bedarf es einer genauen Kenntnis des Konzentrations-Zeit-Verlaufes des als Bolus applizierten Spurstoffes im Gewebe. Als Spurstoff wird bei der dMRT das KM Gd-DTPA verwendet, bei anderen Verfahren, die ähnlich funktionieren wie beispielsweise die PET, werden radioaktive Stoffe an Stelle des KM benutzt.

Auf den Konzentrations-Zeit-Verlauf kann indirekt über mathematische Beziehungen anhand der zeitlichen Veränderung des gemessenen Signals nach Applikation des KM (oder eines anderen Spurstoffes) zurückgeschlossen werden. Mit einem Modell können dann bei bekanntem Konzentrations-Zeit-Verlauf Aussagen über bestimmte Gewebeparameter erfolgen. Bisherige Studien an unterschiedlich lokalisierten Tumoren lieferten funktionelle Informationen sowohl über das Blutvolumen und den Blutfluß (Kety et al., 1995), die Gefäßpermeabilität (Brix et al., 1991; Tofts et al., 1995; Tofts et al., 1999; Tofts und Kermode, 1991), das interstitielle Volumen (Tofts et al., 1995; Tofts et al., 1999; Tofts und Kermode, 1991), das Zellvolumen (Degani et al., 1997; Donahue et al., 1995) als auch über die BHS-Integrität. Unter Anwendung der dMRT können diese Parameter für eine Differenzierung der Gliome untereinander (Aronen et al., 1994; Hacklander et al., 1996; Jackson et al., 2003; Knopp et al., 1999; Lam et al., 2001; Lee et al., 2001; Provenzale et al., 2002; Roberts et al., 2000; Shin et al., 2002; Yang et al., 2002) und zur Abgrenzung gegenüber anderen Hirntumoren (Cho et al., 2002; Hacklander et al., 1995; Hartmann et al., 2003; Kremer et al., 2003; Law et al., 2002; Sugahara et al., 1999a; Sugahara et al., 1999b; Zhu et al., 2000) herangezogen werden.

2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

In dieser Arbeit wurden Patienten mit unterschiedlichen Hirntumoren mittels der dMRT untersucht. Bei den Tumoren handelte es sich um Gliome unterschiedlichen WHO-Grades sowie um Metastasen, Meningeome und Lymphome.

Die Auswertung der mit der dMRT erhaltenen Daten erfolgte anhand einer bereits publizierten Auswertetechnik (Ludemann et al., 2001; Ludemann et al., 2000). Mit dieser verwendeten Methode war es erstmals - im Gegensatz zu bisherigen, eingangs beschriebenen Studien - möglich, mehrere verschiedene Parameter gleichzeitig aus einer einzelnen dMRT-Untersuchung zu bestimmen: Einerseits sind dies das regionale zerebrale Blutvolumen ($rCBV$) und der regionale zerebrale Blutfluß ($rCBF$). Andererseits können - bei gestörter BHS - zusätzliche Parameter, wie Permeabilitäten, die interstitiellen Volumina und das Zellvolumen, bestimmt werden.

Die einzelnen Parameter wurden für die hier untersuchten Patienten sowohl qualitativ in Form von Parameterbildern dargestellt als auch quantitativ bestimmt. Anhand dieser ermittelten Daten sollten folgende Zielstellungen untersucht werden:

1. Zunächst sollte mittels der erhaltenen Parameterbilder einzelner Tumore geklärt werden, inwieweit diese Bilder gegenüber den Aussagen der herkömmlichen MRT zu einer besseren Malignitätseinstufung beitragen. Hierbei sollte speziell nicht nur die Parameterdarstellung von im konventionellen MRT unauffällig erscheinenden, histologisch aber malignen Gliomen untersucht werden, sondern vor allem auch, ob diese Parameterbilder Aussagen über den heterogenen Aufbau von Tumoren liefern könnten. Wäre letzteres möglich, so könnte zum Beispiel durch die Wahl eines entsprechenden Biopsieareals die Qualität des histologischen Ergebnisses verbessert werden. Außerdem wäre es möglich, Informationen zu erhalten, welche für das in der Strahlentherapie verwandte Verfahren des „Dose-Paintings“ nützlich sind.
2. Weiterhin sollte geklärt werden, inwiefern sich die einzelnen hier untersuchten Tumorentitäten hinsichtlich der ermittelten Parameter unterscheiden lassen. Neben der Differenzierung unterschiedlicher Gliomgrade sollte auch eine mögliche Unterscheidung der Gliome gegenüber den anderen untersuchten

Tumoren aufgezeigt werden. Von Bedeutung wäre dies gerade für Tumore, welche sich in konventionellen MRT-Untersuchungen ähnlich darstellen, wie dies bei Glioblastomen und Metastasen der Fall ist.

3. Schließlich sollte anhand eines geeigneten Parameters eine Methode für ein in-vivo-Grading der Gliome entwickelt werden. Dieses entwickelte Grading sollte eine möglichst hohe Übereinstimmung mit dem auf der Histologie basierenden WHO-Grading aufweisen. Mit Hilfe dieses in-vivo-Gradings könnte unter anderem die teilweise beobachtete Entwicklung von niedriggradigen Gliomen zu höher malignen Tumoren aufgezeigt werden. Zusätzlich wäre es möglich, Aussagen über die Malignität von Gliomen zu erhalten, welche sich in der konventionellen MRT nicht maligne darstellen.

3 GRUNDLAGEN

3.1 Gliome

3.1.1 Epidemiologie

Den größten Anteil bei den primär neu auftretenden Hirntumoren im zentralen Nervensystem (ZNS) bildet die Gruppe der Gliome mit ungefähr 40 % (Poeck und Hacke, 2001). Hierbei liegt die Inzidenz bei 4-5 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner und Jahr. Innerhalb der Gliome sind die Glioblastome mit 50 %, die Astrozytome mit ca. 20 % und die Oligodendrogliome mit 3-8 % vertreten. Allgemein erkranken Männer häufiger an Hirntumoren als Frauen.

Für die einzelnen unterschiedlichen Tumore existieren teilweise charakteristische Altersgipfel. So liegt dieser beispielsweise innerhalb der astrozytischen Tumore bei den Glioblastomen bei 60 Lebensjahren. Mit abnehmender Malignität (WHO-Grad) verschiebt sich dieser Gipfel zu einem jüngeren Patientengut. Demzufolge treten die niedriggradigen pilozytischen Astrozytome ausschließlich in den ersten zwei Dekaden auf. Bei anderen Tumoren wie zum Beispiel den Oligodendrogliomen existiert im Vergleich dazu kein typischer Altersgipfel.

3.1.2 Genetische Grundlagen und Angiogenese

Die am häufigsten vorkommenden astrozytären Tumore und Oligodendrogliome entstehen aus Zellen der Astro- beziehungsweise der Oligodendroglia. Molekulargenetische Studien zeigten, daß für die Pathogenese und Progression dieser Gliome unterschiedliche Mechanismen verantwortlich sind. Einen Überblick hierüber gibt Nagane et al. (Nagane et al., 1997). Die Tumore weisen häufig einen Verlust oder eine Mutation der Chromosomen 17p, 9p, 19q, 10 und 22q auf, was auf die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (TSG) hinweist. Zusätzlich können Onkogene durch Genamplifikation aktiviert werden, was wiederum zu einer veränderten

Exprimierung ihrer Genprodukte führt. Als Produkte entstehen dann beispielsweise der Epidermal-Growth-Factor-Receptor (EGFR), der Platelet-Derived-Growth-Factor (PDGF) oder die Cyclin-Dependant-Kinase-4 (CDK4). Letztere entsteht durch Amplifikation einer bestimmten Region des Chromosoms 12q, wo das Gen für diese lokalisiert ist. CDK4 ist ein positiver Regulator des Zellzyklus, was bei Ausfall oder Verminderung der Zellzyklusinhibitoren wie p16, lokalisiert auf Chromosom 9p (s. oben), zu weiteren Mitosen und damit zum verstärkten Tumorwachstum führen kann. Untersuchungen zeigten ferner, daß die hier teilweise beschriebenen genetischen Veränderungen sowohl zwischen den einzelnen Gliomen als auch bei der Entstehung der Glioblastome in charakteristischer Weise unterschiedlich ausgeprägt sind (Behin et al., 2003). So ist für 50-70 % der Oligodendrogliome ein Verlust der Chromosomen 1p und 19q typisch. Demgegenüber weisen niedriggradige Astrozytome als erste Veränderungen eine verstärkte Bildung vom PDGF und dessen Rezeptor auf. Zusätzlich besteht meistens eine Inaktivierung vom TSG p53. Bei sekundären Glioblastomen, welche aus den niedriggradigen Astrozytomen durch Progression hervorgehen, kommen zusätzliche genetische Veränderungen wie homozygote Verluste des p16/CDKN2A-Gens vor. Im Gegensatz hierzu weisen die primären, „de novo“ entstandenen Glioblastome selten p53-Mutationen auf. Dafür ist bei ungefähr 40 % von ihnen eine Amplifikation des EGFR-Gens nachweisbar. Einen Überblick über die einzelnen Veränderungen zeigt Abbildung 1.

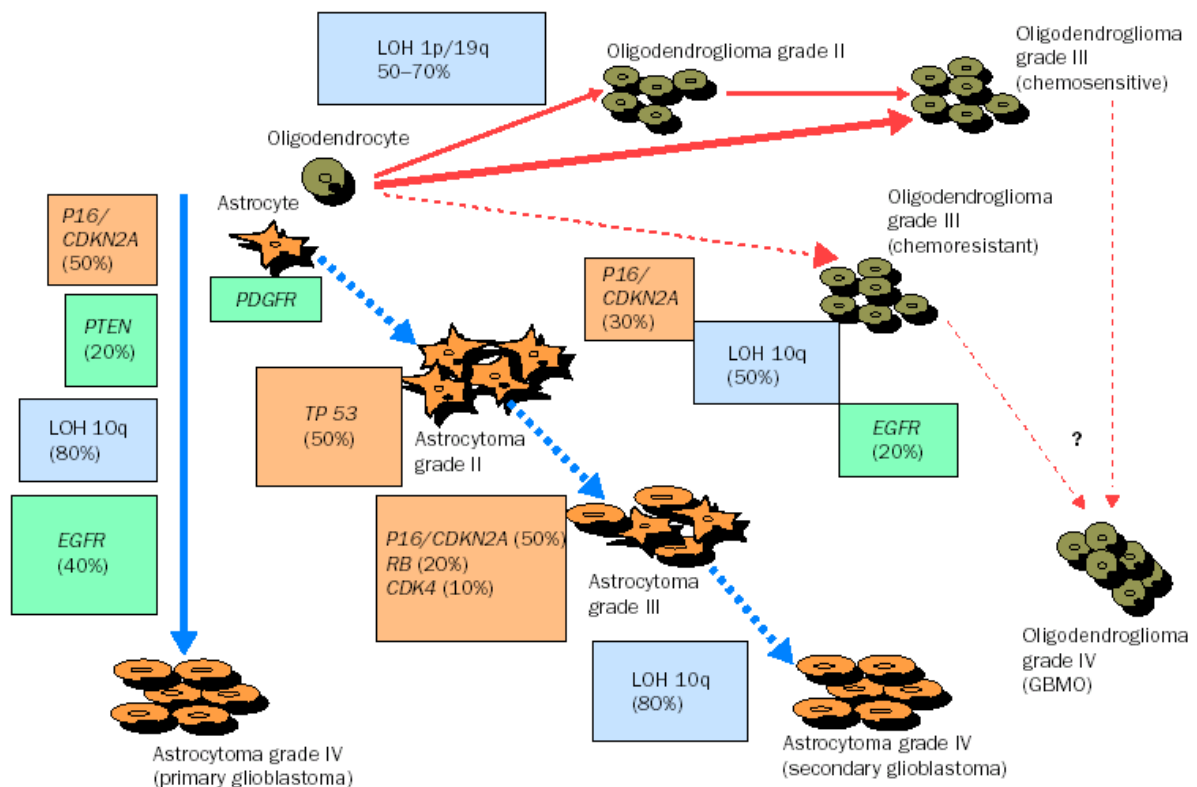


Abbildung 1: Genetische Veränderungen in der Gliomentwicklung; aus (Behin et al., 2003)

LOH: Loss of heterozygosity; GBMO: Glioblastoma multiforme mit oligodendroglialem Anteil; Orange Quadrate bezeichnen genetische Veränderungen im Bereich der Zellzykluskontrolle. TP53: p53-Mutation; RB: Retinoblastom-Genmutation; P16/CDKN2A: Homozygote Deletion; CDK4: Amplifikation. Grüne Quadrate entsprechen genetischen Veränderungen, welche die Signaltransduktion beeinflussen. EGFR: Amplifikation; PDGFR: Überexprimierung; PTEN: Phosphatase und Tensin homologe-Mutation. Blaue Quadrate entsprechen LOH auf den Chromosomen 1p/10q oder 10q.

Als weitere Folge neben der oben erwähnten Zellzyklusregulation beeinflussen diese genetischen Veränderungen auch die Apoptose von Zellen (beispielsweise liegt p53 auf Chromosom 17p) und die Angiogenese.

Die Angiogenese ist für Hirntumore von besonderer Bedeutung, da es bei diesen zur Bildung pathologischer neuer Gefäße kommt, bei denen die normalerweise vorhandene BHS gestört ist.

Bei gesunden Menschen wird die BHS durch das Endothel der Gefäßwände gebildet, das sich vom Endothel peripherer Organe unter anderem durch interzelluläre Verbindungsstellen, den Tight-Junctions, unterscheidet. Zusätzlich ist die die Endothelzellen und die Perizyten umkleidende Basalmembran eng von Astrozytenfortsätzen („Astrozytenfüßchen“) umgeben (s. Abbildung 2).

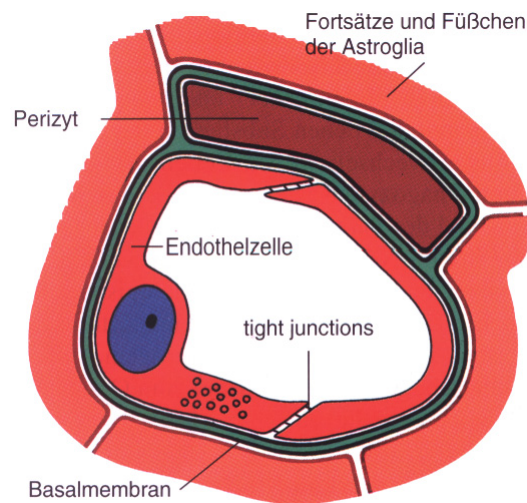


Abbildung 2: Aufbau einer gesunden Hirnkapillare; aus (Plate, 1998)

Endothelrohr und Perizyten sind unmittelbar von einer Basalmembran und peripher von astrozytären Fortsätzen umgeben. Die BHS wird durch das geschlossene Endothel gebildet.

Bei den pathologischen Gefäßen kommt es zu mehreren Veränderungen im Bereich der Kapillarstruktur. Diese reichen von einigen Strukturveränderungen im Bereich der Tight-Junctions bis hin zu einem sehr unterschiedlich erscheinenden Endothel mit vielen Fenestrationsen (nicht bei Gliomen) und in der Anzahl und Größe vermehrter pinozytischer Vakuolen oder aber einer vollkommen irregulären Basallamina (Shibata, 1989).

Eine wesentliche Ursache für die verstärkte pathologische Gefäßneubildung in Hirntumoren ist der VEGF (Klagsbrun und D'Amore, 1996). Neben diesem Wachstumsfaktor existieren jedoch noch weitere Faktoren, wie die Fibroblast-Growth-Factors (FGFs), die Transforming-Growth-Factors (TGFs) und der bereits vormals erwähnte PDGF und Epidermal-Growth-Factor (EGF) (Dunn et al., 2000). Diese Faktoren beeinflussen die Angiogenese auf unterschiedliche Weise. So können sie direkt auf die Proliferation von Gefäßendothelzellen wirken und durch Ausbildung entsprechender Schlüsselproteasen zur Migration dieser Zellen in das umliegende Gewebe führen. Weiterhin kann aber auch durch eine vermehrte Expression von VEGF oder anderen Wachstumsfaktoren durch Tumor- oder Endothelzellen wiederum indirekt durch diese Faktoren das Endothel stimuliert werden.

Im folgenden soll vorwiegend auf die Schlüsselrolle des VEGF und seiner Rezeptoren (VEGFRs) eingegangen werden. Eine Übersicht über die molekularbiologischen Eigenschaften, die Funktionen und die Rolle bei der Angiogenese geben Machein und Plate (Machein und Plate, 2000).

Außer der Gefäßneubildung bewirkt der VEGF eine erhöhte Permeabilität der Blutgefäße. So trägt er unter anderem auch dadurch wenigstens partiell zu dem Verlust der BHS-Funktion bei. Auf Grund seiner Wirkung auf die Permeabilität wurde er auch ursprünglich als Vascular-Permeability-Factor (VPF) beschrieben und ist mit diesem identisch. Ferner kann er auch indirekt über eine Induktion von Stickstoffmonoxid (NO) zu einer erhöhten Vasodilatation und einem vermehrten Blutfluß führen. Gleichzeitig zeigte sich, daß der VEGF für die Bildung neuer Gefäße benötigt wird.

Innerhalb der Gruppe der Gliome wiesen niedriggradige Astrozytome einen etwas erhöhten, Glioblastome dagegen einen sehr hohen Anteil von VEGF-mRNA auf. Dies korreliert mit der Ausprägung der Vaskularisation in diesen beiden Tumorguppen: Die Vaskularisation niedriggradiger Astrozytome ähnelt der des gesunden Gehirngewebes, Glioblastome hingegen sind hochgradig vaskularisiert. Somit müssen auf molekulargenetischer Ebene während der Progression von einem niedriggradigen Astrozytom zu einem Glioblastom entsprechende Veränderungen im Sinne eines sogenannten „angiogenetic switch“ vorhanden sein. Angedeutet zeigt sich dies bei den einzelnen Tumoren durch die unterschiedlich ausgeprägten, oben angesprochenen genetischen Veränderungen.

Eine unterschiedliche Verteilung ergibt sich auch für VEGFR-mRNAs von VEGFR-1 und VEGFR-2. So ist die VEGFR-2-mRNA in höhergradigen Gliomen, beide VEGFR-mRNAs gleichzeitig jedoch in niedriggradigen Gliomen zu finden. Die VEGFR-Expression ist abhängig vom VEGF und erfolgt vermutlich über einen parakrinen Mechanismus.

Einen entscheidenden Beitrag zu der VEGF-Expression in Glioblastomen leistet die Hypoxie. Durch das schnelle Tumorstadium und die damit verbundene unzureichende Sauerstoffversorgung des Gewebes erfolgt über die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren - wie VEGF - eine verstärkte Gefäßneubildung (s. Abbildung 3).

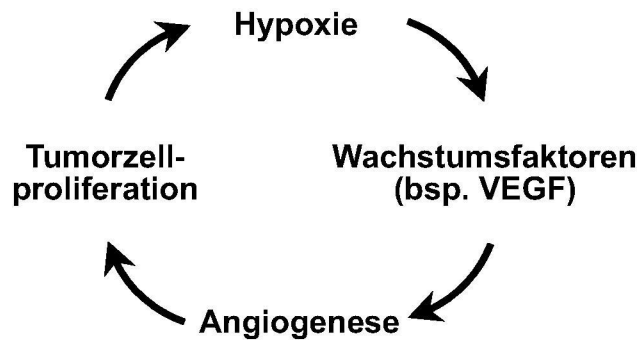


Abbildung 3: Circulus vitiosus der Angiogenese; abgewandelt übernommen aus (Puduvalli und Sawaya, 2000)

Unter Hypoxie akkumuliert der Hypoxia-Inducible-Factor-1 (HIF-1), bindet an eine entsprechende Sequenz des VEGF-Gens, und durch Transkription erfolgt die Synthese von VEGF-mRNA. Weiterhin bewirkt die Hypoxie eine Stabilisierung dieser mRNA. Im Gegensatz zu den Glioblastomen spielt die Hypoxie in niedriggradigen Astrozytomen keine Rolle. Hier wird vermutet, daß die Expression von VEGF-mRNA in Zusammenhang mit dem in diesen Tumoren häufig anzutreffenden Verlust des TSG p53 (s. oben) steht.

3.1.3 Verwendete Klassifikationen und Gradierungen

Erste wesentliche Grundgedanken für eine systematische Klassifizierung der einzelnen Hirntumore gehen auf den Pathologen R. Virchow zurück. Er definierte 1862 die Neuroglia als Gewebsbestandteil des ZNS (Virchow, 1862) und hat für die Geschwülste, die aus dieser „interstitiellen Substanz“ hervorgingen, die Bezeichnung als Gliome durchgesetzt (Virchow, 1864-1865). Diese Tumore unterschied er nach sekundären Merkmalen wie weiche und harte oder genauer zellreiche oder medulläre, fibröse und teleangiektatische Gliome.

In der weiteren Entwicklung, im speziellen mit den Fortschritten in der Neurochirurgie, wurde die Frage nach der klinischen Relevanz der Tumore größer. Diese konnte mit dem bekannten allgemeinpathologischen Wissen ohne spezielle Kenntnisse der Morphologie bis dahin nicht ausreichend beantwortet werden. 1926 stellten darum der Neuropathologe P. Bailey in Zusammenarbeit mit dem Neurochirurgen H. Cushing eine

auf den histogenetischen Ursprung bezogene Klassifikation (Bailey und Cushing, 1926) auf. In dieser wurden 15 Gruppen der vom Medullarepithel abzuleitenden Tumore beschrieben. Letztlich blieben nur wenige nicht zu klassifizierende Tumoren übrig.

1930 veröffentlichten Bailey und Cushing erste Korrelationen der histologisch ermittelten Diagnosen zu den mittleren postoperativen Überlebenszeiten (Bailey und Cushing, 1930). Diese Korrelation ließ erstmals Rückschlüsse auf das biologische Verhalten und die Malignität zu.

Im weiteren zeitlichen Verlauf wurden unterschiedliche Systeme zur Einteilung der biologischen Malignität bei den Hirntumoren entwickelt. So kann die Einteilung der Malignität nach Kernohan (Kernohan et al., 1949), Ringertz (Ringertz, 1950), St. Anne-Mayo (Daumas-Duport et al., 1988) und nach der World Health Organization, WHO, (Kleihues und Cavenee, 2000; Kleihues et al., 2002; Zülch, 1979) erfolgen. Heutzutage ist die zuletzt erwähnte Klassifikation nach der WHO die am weitesten verbreitete, weswegen sie auch in dieser Arbeit verwendet wird.

Die Ursprünge der heutigen WHO-Klassifikation gehen auf Zülch zurück. Bereits 1956 (Zülch, 1956) griff er die grundlegenden konzeptionellen Ansätze von Bailey und Cushing auf und erweiterte diese in einer eigenen Klassifikation. Im Jahre 1962 erarbeitete er ein Drei-Grad-Schema, welches sich an den mittleren postoperativen Überlebenszeiten orientierte (Zülch, 1962). Diese Einteilung fand später auch in der WHO-Klassifikation von 1979 (Zülch, 1979) Verwendung.

Zur Einteilung der gehirneigenen Neoplasien wird ein histogenetisches Schema verwandt, das die einzelnen Entitäten nach den wahrscheinlichen Ursprungszellen klassifiziert. Weiterhin berücksichtigt dieses Schema der WHO-Klassifikation in ihrer Systematik histologische, klinische, prognostische und - in der neuen überarbeiteten Fassung aus dem Jahre 2000 (Kleihues und Cavenee, 2000; Kleihues et al., 2002) - auch molekulopathologische Befunde (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: WHO-Klassifikation 2000 der Tumore des Nervensystems vereinfacht dargestellt; aus (Kleihues und Cavenee, 2000)

A. Tumore des neuroepithelialen Gewebes

- | | |
|---------------------------------|---|
| 1. Astrozytäre Tumore | 6. Gliale Tumore unklaren Ursprungs |
| 2. Oligodendrogliale Tumore | 7. Neuronale und gemischte glioneuronale Tumore |
| 3. Mischgliome | 8. Neuroblastäre Tumore |
| 4. Ependymale Tumore | 9. Pinealistumore |
| 5. Tumore des Plexus choroideus | 10. Embryonale Tumore |

B. Tumore der peripheren Nerven

- | | |
|-------------------------|--|
| 1. Schwannom (Neurinom) | 3. Perineurinom |
| 2. Neurofibrom | 4. Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST) |

C. Tumore der Meningen

- | | |
|---|----------------------------------|
| 1. Meningotheliale Tumore (Meningeome) | 3. Primäre melanozytäre Läsionen |
| 2. Mesenchymale, nicht-meningotheliale Tumore | 4. Tumore unklarer Histogenese |

D. Lymphome und hämopoetische Tumore

E. Germinalzelltumore

F. Tumore der Sellaregion

G. Metastatische Tumore

Neben dieser Artdiagnose erfolgt mit Hilfe von histologischen Kriterien eine Zuordnung des biologischen Verhaltens der Tumore zu den vier Malignitätsgraden (I-IV) . Bei dieser Einteilung werden folgende, als Zeichen der Anaplasie gewertete, histologische Merkmale betrachtet:

- Erhöhte Zelldichte
- Ausmaß der Zell- und Kernpolymorphie

- Differenzierungsgrad
- Mitotische Aktivität
- Endothel-/Gefäßproliferation
- Nekrosen

So ist ein „benigner“ Tumor, entsprechend Grad I, zellarm und weist keine Mitosen, Gefäßproliferationen oder Nekrosen auf. Im Gegensatz hierzu sind „maligne“ Tumore (Grad IV) zellreich und zeigen die zuvor genannten Veränderungen. Zwischenstufen bilden die Grade II und III („semibenigne“ und „semimaligne“).

Für die Gruppe der astrozytären Tumore ähnelt die Gradeinteilung weitgehend der des St. Anne-Mayo-Systems. Eine Ausnahme bildet hier das pilozytische Astrozytom, welches den WHO-Grad I hat. Außerdem unterscheidet sich Grad III von Grad II nicht länger zwingend durch das Vorhandensein einer einzelnen Mitose. Vielmehr kann zu einer Unterscheidung dieser beiden Grade ein Nachweis einer hohen Proliferationsaktivität durch die Immunhistochemie mittels des MIB-1-Antikörpers beitragen. Grad-IV-Tumore weisen unter anderem zusätzlich Gefäßproliferationen und vor allem Nekrosen auf.

Die WHO-Gradierung erlaubt zusätzlich Aussagen über die Prognose der einzelnen Tumore nach makroskopisch vollständiger Tumorentfernung (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Gradeinteilung und Prognose; aus (Zülch, 1979)

WHO-Grad:	Dignität:	Überlebenszeit:
I	benigne	> 5 J.
II	semibenigne	3-5 J.
III	semimaligne	2-3 J.
IV	maligne	6-15 Monate

Wie bereits eingangs erwähnt, geht eine erhöhte Malignität mit einer verstärkten Vaskularisation einher. Die Vaskularisation geht als histologisches Merkmal auch bei dieser Einteilung in Form der beobachteten Endothel- bzw. Gefäßproliferationen in die Bestimmung des WHO-Grades mit ein. Mit Hilfe der dMRT sollte somit eine Korrelation

zwischen der Vaskularisation und dem WHO-Grad nachgewiesen werden können. Außerdem sollten diesbezüglich Unterschiede zwischen den einzelnen Tumoren erkennbar sein.

3.1.4 Therapie von Gliomen

3.1.4.1 Aktuelle Therapien

Den größten Anteil der Gliome stellt die heterogene Gruppe der Astrozytome mit sowohl unterschiedlichen klinischen Manifestationen als auch unterschiedlichen Überlebenserwartungen. Die Überlebenszeit hängt von verschiedenen prognostischen Faktoren wie u. a. dem Alter, der „Karnofsky Performance Scale“ und der Histologie (s. a. Kapitel 3.1.3.1) ab (Behin et al., 2003; Lacroix et al., 2001). Diese Faktoren beeinflussen auch das Vorgehen bei der Wahl der Therapie. Im folgenden soll anhand der histologischen Einteilung der Tumore ein Überblick über die entsprechenden Therapien nach dem aktuellen Forschungsstand nach Behin et al. (Behin et al., 2003) gegeben werden:

Bei pilozytischen Astrozytomen (WHO-Grad I), welche vorwiegend im Kindes- oder Jugendalter auftreten, ist eine chirurgische Resektion meist ausreichend. Sollte der Tumor nicht resektabel sein, so kann eine Strahlentherapie oder bei Kindern auch eine auf Carboplatin basierende Chemotherapie durchgeführt werden.

Niedriggradige Gliome (WHO-Grad II) wie das diffuse Astrozytom oder Oligodendrogliom werden neben einer eventuellen antikonvulsiven Therapie chirurgisch, strahlen- oder chemotherapeutisch behandelt.

Mittels der chirurgischen Tumorentfernung wird die Diagnose bestätigt und gleichzeitig eine Verbesserung der klinischen Symptome erzielt. Die Strahlentherapie führt in über 50 % der Fälle zu einer Reduzierung des Masseneffektes und zu einer Verbesserung der neurologischen Symptome. Im Falle einer weiteren maligneren Entwicklung kann

neben den chirurgischen und strahlentherapeutischen Maßnahmen ebenfalls auch eine Chemotherapie bei Astrozytomen in Betracht gezogen werden.

Demgegenüber sollte eine Strahlen- oder Chemotherapie bei symptomatischen Oligodendrogliomen (WHO-Grad II) zur Anwendung kommen. Im Gegensatz zu den Astrozytomen sind einige Oligodendrogliome chemosensibel. Diese weisen meist einen Allelverlust auf Chromosom 1p auf. Teilweise wird vorgeschlagen, die Chemo- der Strahlentherapie vorzuziehen, da dadurch die durch die Bestrahlung folgenden kognitiven Störungen vermieden werden.

Die klassische Therapie des anaplastischen Oligodendroglioms (WHO-Grad III) bestand bisher aus der Chirurgie und der Strahlentherapie. Auf Grund der aber gerade bei den isolierten Allelverlusten der Chromosomen 1p und 19q auftretenden Chemosensibilität gewinnt die Chemotherapie an Bedeutung. Andere Subtypen von Oligodendrogliomen zeigen genetische Veränderungen, die denen von primären Glioblastomen entsprechen (beispielsweise Amplifikationen des EGF-Rezeptors; s. auch Kapitel 3.1.2). Diese sprechen wie die Glioblastome nur gering auf eine Chemotherapie an und sollten besser strahlentherapeutisch behandelt werden. Die Wahl der Therapie bei den anaplastischen Oligodendrogliomen müsste somit möglicherweise nach dem genetischen Profil erfolgen.

Bei den kaum heilbaren höhergradigen Tumoren wie dem anaplastischen Astrozytom (WHO-Grad III) und dem Glioblastom (WHO-Grad IV) dient die Therapie in erster Linie der Verbesserung der Lebensqualität und der Erhöhung der Überlebenszeit. Hier finden neben psychologischer Unterstützung symptombezogene Therapien Anwendung, wozu auch die Reduzierung des vasogenen Ödems und somit des intrakraniellen Drucks durch Steroide gehört.

Genauso wie bei den niedriggradigen Tumoren sollte eine maximale Resektion des Tumors zur Diagnosesicherung und Symptomverbesserung erfolgen. Eine Verlängerung der Überlebenszeit kann bei diesen Tumoren durch eine fokal fraktionierte Strahlentherapie erreicht werden.

Die adjuvante Chemotherapie mit Nitrosoharnstoffen zeigte eine geringe, aber signifikante Verlängerung der mittleren Überlebenszeit um circa zwei Monate. Ähnlich wie bei den Oligodendrogliomen zeigte sich bei den malignen Astrozytomen mit Verlust des Chromosoms 1p eine Chemosensibilität. Versuche mit mehreren Wirkstoffen oder

in Form von einer interstitiellen Chemotherapie führten zu keinen besseren oder vergleichbaren Ergebnissen wie die Standardtherapie mit Nitrosoharnstoffen.

Bei dem Auftreten eines Rezidivs von höhergradigen Tumoren hängt die Wahl der Therapie von den unter anderen eingangs erwähnten Faktoren wie dem Alter aber auch von der Rezidivgröße ab. So kann unter entsprechenden Bedingungen eine erneute Resektion oder aber bei geringer Tumorausdehnung eine stereotaktische Radiochirurgie erfolgen. Gleichfalls kommt eine Chemotherapie in Betracht, wobei der Erfolg jedoch durch das Auftreten von Chemoresistenzen gering ist.

3.1.4.2 Neue Therapieansätze

Durch das Verständnis der molekularen Veränderungen, welche die Transformation und das Wachstum von Tumorzellen verursachen, konnten neue Therapiestrategien entwickelt werden. Diese bestehen neben der Aufhebung der Chemotherapieresistenz auch aus der Gen- und Immuntherapie und aus der Verwendung von Substanzen, die antiangiogenetisch oder antiproliferativ wirksam sind (Nieder und Nestle, 2000):

Die Chemotherapieresistenz von Tumorzellen kann mit P-Glykoprotein-Antagonisten oder mit O6-Alkyl-Guanin-DNA-Transferase-Inhibitoren bekämpft werden. Zuletzt genannte Inhibitoren wirken der Resistenz gegenüber Nitrosoharnstoffen entgegen, welche bei der Behandlung von Gliomen häufig verwendet werden (s. Kap. 3.1.4.1). Im Rahmen der Gentherapie werden Verfahren zur Wiederherstellung defekter TSG (bsp. p53) oder die sogenannte Suizidgentherapie angewendet. Weiterhin wird auch die Transduktion oder Transfektion mit Antisense-DNA zu Genen, die für Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren kodieren, durchgeführt. Antiangiogenetische Therapien sind ferner die Behandlung mit Thalidomid und Protamin oder im Bereich der Immuntherapie die Applikation von monoklonalen Antikörpern gegen den VEGF. Antiproliferative Effekte zeigten sich in Studien mit Matrixmetalloproteinase-Inhibitoren, Phenylbutyrat und Valproat.

3.2 Magnetresonanztomographie

3.2.1 Entstehung

Die Grundlage für die heutige MRT lieferten unabhängig voneinander F. Bloch und G. M. Purcell 1946 mit der Entdeckung der Kernspinresonanz. Hierfür erhielten sie 1952 den Nobelpreis für Physik. Die für die medizinische Anwendung wesentlichen Untersuchungen erarbeitete P. C. Lauterbur 1973, indem er erste Aufnahmen von einem wassergefüllten Phantom durchführte (Lauterbur, 1989). Seit den späten 70er Jahren fand die MRT als nicht invasives bildgebendes Verfahren Eingang in die Medizin.

3.2.2 Physikalische und technische Grundlagen

Die MRT nutzt den Spin von einzelnen Atomkernen, welche eine ungerade Anzahl an Protonen oder Neutronen, zusammen bezeichnet als Nukleonen, aufweisen. Im medizinischen Bereich werden vorwiegend die Kerne von Wasserstoffatomen zur MRT-Bildgebung benutzt. Neben diesen existieren noch weitere Atomkerne wie Phosphor und Natrium mit einem großen Kernspin. Gegenüber diesen Kernen ist jedoch das Wasserstoffatom als Isotop im menschlichen Körper am häufigsten vorhanden. Der Kerndrehimpuls der erwähnten Atome wird auch als Kernspin bezeichnet, wobei die rotierenden Atomkerne auf Grund ihrer negativen elektrischen Ladung ein magnetisches Feld, das magnetische Moment, erzeugen. Die Ausrichtung der einzelnen Kernspins untereinander erfolgt rein zufällig.

Bei der medizinischen Untersuchung des Patienten in der MRT-Röhre befindet er sich in einem, meist durch einen supraleitenden Magneten erzeugten, statischen Magnetfeld. Durch die Anlage dieses äußeren statischen Magnetfelds richten sich die Drehachsen der Atome längs zu den Feldlinien des angelegten Feldes aus. Hierbei nehmen sie - neben der energiereichen antiparallelen Orientierung - bevorzugt den energieärmeren parallelen Zustand ein. Gleichzeitig führen die einzelnen Spins nun mit

einer charakteristischen Frequenz (Larmorfrequenz) eine Kreiselbewegung um ihre Rotationsachse aus, die als Präzession bezeichnet wird. Die Larmorfrequenz ist proportional abhängig von der Stärke des angelegten Magnetfeldes.

Diesen Zusammenhang nutzt man in der MRT, indem man über eine Hochfrequenzspule zusätzlich Hochfrequenzimpulse mit der gleichen Frequenz wie der der Larmorfrequenz einstrahlt. Dadurch werden die Spins mit paralleler Ausrichtung in den höherenergetischen Zustand der antiparallelen Ausrichtung gebracht. Ebenfalls erfolgt eine Synchronisation der zuvor ungeordneten Präzessionen der einzelnen Protonen. Die Anzahl der von dem niedrigen Energieniveau auf das höhere Niveau wechselnden Atomkerne wird durch die eingestrahlte Leistung bestimmt. Nach dem Abschalten des Hochfrequenzpulses kehren die in den höheren Energiezustand gewechselten Atome wieder in den energetisch niedrigeren parallelen Zustand zurück. Dabei erfolgt eine Abgabe von Energie in Form eines Resonanzsignals, welches die gleiche Energie und Frequenz wie der zuvor eingebrachte Hochfrequenzimpuls aufweist. So kann die zeitliche und örtliche Veränderung der Kernspins bei diesem Übergang mittels des Resonanzsignals in der Empfängerspule gemessen werden. Diese entspricht meist der Hochfrequenz-Sendespule oder aber einer Oberflächenspule für spezielle Körperteile, mit der ein höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis bei gleicher Meßzeit erzielt werden kann. Für Untersuchungen des Gehirns findet beispielsweise die Kopf-Spule Verwendung. Das mittels der Empfängerspule registrierte Signal wird im weiteren Verlauf mit Verstärkern und Computern für die Erzeugung des endgültigen Bildes weiterverarbeitet.

3.2.3 Relaxationszeiten

Das mit der Empfängerspule gemessene Signal ist nicht nur von der jeweiligen Protonendichte, sondern auch von den beiden Relaxationszeiten T_1 und T_2 abhängig. Diese Relaxationszeiten kennzeichnen die Zeiten, welche die Wasserstoffatomkerne benötigen, um den Zustand, der vor der Hochfrequenzimpulsanregung bestand, wieder zu erreichen. Je nach Molekülbindung variieren sie, und es lassen sich Hinweise auf unterschiedliche Eigenschaften von Geweben gewinnen.

Die T1-Relaxationszeit wird als longitudinale oder auch als Spin-Gitter-Relaxationszeit bezeichnet. Sie entsteht durch die Interaktion der Wasserstoffatomkerne mit den umgebenden andersartigen Atomen bei der Rückkehr der transversal durch den Hochfrequenzimpuls ausgelenkten Spins in den ursprünglichen longitudinalen Magnetisierungszustand. Dagegen ist die T2-Relaxationszeit die Zeit, in der die synchron präzedierenden Protonen wieder in die zuvor ungeordneten Präzessionen der einzelnen Protonen übergehen. Dabei kommt es zu Wechselwirkungen der einzelnen Spins untereinander. Deswegen nennt man die T2-Relaxationszeit auch Spin-Spin oder transversale Relaxationszeit. Neben der T2-Relaxationszeit existiert noch eine T2*-Relaxationszeit, in welche zusätzlich Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes mit hineinfließen.

3.2.4 Signalintensität und Kontrast

Die Anregung der Wasserstoffatomkerne kann mit unterschiedlichen Sequenzen erfolgen, welche sich aus Folgen einzelner Hochfrequenzpulse zusammensetzen. Hierbei charakterisieren unter anderem die verschiedenen Zeitabstände zwischen diesen Pulsen die Sequenz.

Die Zeit, in welcher sich die Anregung mit diesen Pulsen innerhalb derselben untersuchten Schicht wiederholt, wird Repititionszeit (TR) genannt. Diese ist im wesentlichen verantwortlich für den T1-Kontrast. So stellen sich bei kurzer TR Gewebe mit kurzer T1-Zeit hell dar.

Gegensätzlich hierzu verhält sich die T2-Zeit und die Echozeit (TE). Die Echozeit ist die Zeit, welche zwischen der Anregung und dem Auslesen des Signals verstreicht. Liegt ein Gewebe mit langem T2 vor, so sind bei einer langen Echozeit noch viele synchron präzedierende Protonen vorhanden, und das Gewebe erscheint hell.

Neben diesen beiden Zeiten gibt es noch die Inversionszeit (TI). Diese ist bei Inversion-Recovery(IR)-Sequenzen für den Signalkontrast von Bedeutung. Sie sei hier der Vollständigkeit halber erwähnt, da die verwendete MR-Sequenz für die Patientenuntersuchung eine IR-Gradienten-Echo-Sequenz ist (s. Kapitel 4.2.2). Nach

Spininvertierung mit einem 180-Grad-Puls wird abgewartet, bis die Spins relaxieren. Die Zeit, die dazwischen verstreicht, wird definitionsgemäß als Inversionszeit bezeichnet. Sie wirkt sich ausschließlich auf die T1-Wichtung aus.

Wie bereits am Anfang des Kapitels 3.2.3 erwähnt, wird jedes Gewebe durch die Protonendichte und durch die Relaxationszeiten charakterisiert und zeigt demzufolge eine unterschiedliche Darstellung in den MR-Bildern. Die Signalintensität und der Kontrast dieser Bilder kann zusätzlich in den verschiedenen Sequenzen durch eine entsprechende Wahl der zuvor aufgeführten Zeiten verändert werden.

3.2.5 Kontrastmittel

Die Signalintensität eines Gewebes läßt sich zusätzlich durch die Anwendung von paramagnetischen Kontrastmitteln erhöhen. Vorwiegend kommt hier das stark paramagnetische Gadolinium (Gd) zum Einsatz, welches auf Grund seiner hohen Toxizität an einen Komplexbildner gebunden und dann als Gd-DTPA meist intravenös appliziert wird. Durch das lokale magnetische Feld dieser paramagnetischen KM verstärkt sich die Wechselwirkung der Wasserstoffatomkerne mit ihrer Umgebung, und die Relaxationszeiten T1 und T2 verkürzen sich. Diese Verkürzung zeigt eine Zunahme der Signalintensität im T1-gewichteten Bild, während in der T2-Wichtung diese abnimmt.

3.2.6 Bilderzeugung

Für die Bildberechnung ist eine eindeutige Zuordnung des erhaltenen Resonanzsignals zum Ursprungsort wichtig. Um diesen lokalisieren zu können, erzeugen zusätzliche magnetische Felder (Gradientenfelder) entlang der x-, y-, und z-Richtung des Raums einen linearen Anstieg des statischen Magnetfeldes.

Zuerst wird hierbei dem statischen Magnetfeld zusätzlich in z-Richtung des Raums ein Feldgradient überlagert. Die Variation dieses z-Gradientenfeldes bewirkt eine

unterschiedlich schnelle Präzession der Protonen in den einzelnen senkrecht zur z-Richtung stehenden Schichten. Die Präzessionsgeschwindigkeit ist dort proportional zu der lokal vorhandenen Stärke des Magnetfeldes. Nun kann durch eine jeweils der Schicht entsprechenden eindeutigen Frequenz genau diese Schicht selektiv angeregt werden. Hierdurch wird eine Selektion einer bestimmten Schicht erreicht.

Für die weitere Ortslokalisierung der einzelnen Volumenelemente (Voxel) wird überwiegend das 2D-Fouriervorgehen verwendet. Bei diesem wird ein weiteres linear ansteigendes Gradientenfeld in x-Richtung bei der Signalauslese zusätzlich angelegt. Die Überschneidung des z- und x-Gradientenfeldes bewirkt, daß alle Wasserstoffprotonen einer Schicht eine mit der x-Achse variierende Frequenz aufweisen. Als nächstes wird in der sich daran anschließenden Auslesezeit ein weiteres Gradientenfeld in y-Richtung für die Phasenkodierung angelegt. In y-Richtung erhalten die Protonen einen je nach lokalem Magnetfeld variierenden Phasenvorschub. Um im Anschluß an die Auslesung einer Zeile weitere Bildzeilen der durch das z-Gradientenfeld selektierten Schicht zu erhalten, muß der vorhergehend beschriebene Zyklus der y- und x-Kodierung mit weiteren Phasenkodiereinstellungen wiederholt werden. Somit haben schließlich alle Protonen innerhalb einer Fourierzeile die gleiche Phase und durch Anlegen des x-Gradientenfeldes eine voneinander verschiedene Frequenz. Jeder einzelne Voxel weist eine eindeutige Kombination aus Phase und Frequenz auf.

Das von der Empfängerspule registrierte Signal besteht jedoch aus einer Überlagerung unterschiedlicher Frequenzen pro Fourierzeile und einer variierenden Phasendifferenz. Um schließlich ein MRT-Bild zu erhalten, findet darum mittels des Verfahrens der 2D-Fouriertransformation eine Umwandlung des empfangenen Signals in eine ortsbezogene Darstellung statt. Hierbei wird jedem Pixel eine Signalamplitude zugewiesen, welche ein Maß für die Protonendichte ist. Das so entstandene fertige Bild kann zum Schluß beispielsweise mit einer Auflösung von 128 x 128 Bildpunkten auf dem Bildschirm dargestellt werden (Nitz, 2000; Semmler et al., 2002; Young, 1988).

3.2.7 Dynamische Meßverfahren in der MRT

Um Aussagen über bestimmte Gewebeparameter später mit Hilfe von pharmakokinetischen Modellen treffen zu können, bedarf es zuerst einer genauen Kenntnis des Konzentrations-Zeit-Verlaufes des applizierten KM im Gewebe. Auf diesen kann indirekt über mathematische Beziehungen anhand der zeitlichen Veränderung des gemessenen Signals nach Applikation des KMs oder eines anderen Spurstoffes zurückgeschlossen werden. Für die Bestimmung der Konzentrations-Zeit-Verläufe finden bei Hirntumoren neben der dynamischen Magnetresonanztomographie auch Untersuchungen mit der CT (Roberts et al., 2002) und der PET (Chung et al., 2002; Kaschten et al., 1998) in der Klinik Anwendung. Im Bereich der dMRT wird einerseits das arterielle Spinlabeling des Wassers und andererseits niedermolekulare Kontrastmittel (KM) wie das bereits vormals erwähnte Gd-DTPA verwendet.

Die Anwendung von paramagnetischen Kontrastmitteln beruht auf zwei unterschiedlichen kontrastgebenden Mechanismen: Dem Relaxationseffekt und dem Suszeptibilitätseffekt. Um diese beiden Effekte nutzen zu können, existieren in der dMRT, wie in Kapitel 3.2.3 angesprochen, verschiedene T1- beziehungsweise T2/T2*-gewichtete Sequenzen.

3.2.7.1 Relaxationsgewichtete dMRT

Grundlage hierbei ist der Relaxationseffekt, der durch die Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen den freien Elektronenspins der paramagnetischen Ionen des KM und den Spins der Wasserprotonen entsteht. Dieser Effekt bewirkt eine Verkürzung der beiden Relaxationszeiten T1 und T2, wobei allerdings die T2-Reduktion auf Grund der deutlich kürzeren T2-Zeiten gegenüber den T1-Zeiten geringer ausfällt (Lauffer, 1990). Bei der theoretischen Betrachtung der Beziehung der Relaxationsraten ($1/T1$ bzw. $1/T2$) zu der KM-Konzentration C_{KM} wurde ein linearer Zusammenhang zwischen beiden festgestellt (Bloembergen, 1957):

$$\frac{1}{T1} \propto C_{KM} \quad (1)$$

$$\frac{1}{T2} \propto C_{KM} \quad (2)$$

Dieser lineare Zusammenhang konnte auch im Blut und Gewebe zwischen der Gewebekonzentration und T1-Relaxationsrate nachgewiesen werden (Koenig et al., 1986; Strich et al., 1985). Er bildet unter anderem die Basis für die Auswertung der von Brix, Tofts und Larsson entwickelten Zwei-Kompartimente-Modelle (s. Kapitel 3.3.2 und folgende).

Durch die eingangs erwähnte vorwiegende Verkürzung der T1-Relaxationszeit stellt sich der Relaxationseffekt besonders gut auf T1-gewichteten Spin-Echo- und Gradienten-Echo-Bildern dar (Rosen et al., 1989). So wurden auch für die Zwei-Kompartimente-Modelle T1-gewichtete Sequenzen verwendet, deren Grundlage meist modifizierte Spin-Echo- oder Inversion-Recovery-Sequenzen waren. Diese Sequenzen weisen bei der Betrachtung zwischen dem erhaltenen Signal und der KM-Konzentration bei kleinen Konzentrationen einen linearen Zusammenhang auf. Mit der Verwendung von kleinen KM-Konzentrationen ist durch die dann vorhandene proportionale Signaländerung zur verabreichten Gd-DTPA-Konzentration eine Bestimmung des Gefäßvolumens möglich. Beim Vorliegen einer BHS-Störung wird das ermittelte Gefäßvolumen jedoch überschätzt (Hacklander et al., 1997), da durch Extravasation des KM zu dem eigentlichen Gefäßsignal noch dieser extravasierte Signalbeitrag gemessen wird.

Ein Nachteil dieser verwendeten Sequenzen besteht hauptsächlich darin, daß sie sehr viel Zeit benötigen. Darum wurde versucht, diese vorwiegend in ihrer Geschwindigkeit, aber auch in ihrer örtlichen und räumlichen Auflösung und in ihrer T1-Sensitivität für die dMRT zu optimieren.

Zuerst wurden ultraschnelle SnapshotFLASH- und EPI-Sequenzen eingesetzt. Die SnapshotFLASH-Sequenzen sind im Vergleich zu den EPI-Sequenzen normalerweise wesentlich langsamer und weisen bei Verkürzung der TR-Zeit und der Auslesezeit zunehmend einen schlechteren T1-Kontrast auf (Haase, 1990). Eine Möglichkeit für eine Kontrastverbesserung besteht in der Vorschaltung eines 180°-Inversionspulses, der bei der IR-SnapshotFLASH-Sequenz angewendet wird. Wird analog hierzu anstelle des Inversionspulses ein Sättigungspuls benutzt, so wird die daraus resultierende Sequenz als Saturation-Recovery-turboFLASH (SRTF) bezeichnet. Diese zeichnet sich

neben einem guten T1-Kontrast auch durch eine gute räumliche und hohe zeitliche Auflösung aus und eignet sich somit sehr gut für die dMRT (Essig et al., 2000; Hawighorst et al., 1997c; Nitz, 1997). Im Gegensatz zu den turboFLASH-Sequenzen ist die lokale räumliche Auflösung von T1-gewichteten EPI-Sequenzen stark begrenzt (Parker und Tofts, 1999), und sie sind sehr anfällig für magnetische Feldverzerrungen. Schon allein aus diesen beiden Gründen sind diese Sequenzen nur bedingt einsetzbar. Ferner kommt hier noch hinzu, daß die durch das KM verursachten Suszeptibilitätsänderungen die T1-Messungen beeinflussen und dadurch zu ungenauen Ergebnissen führen. Auf Grund der vorausgehenden Tatsache werden sie deshalb bei den Meßmethoden verwendet, die auf dem Suszeptibilitätseffekt beruhen.

3.2.7.2 Suszeptibilitätsgewichtete dMRT

Eine weitere Methode in der dMRT beruht auf der Verwendung des Suszeptibilitätseffektes, weswegen diese Methode dann auch als „dynamic susceptibility contrast“-MRT (DSC-MRT) bezeichnet wird. Der Suszeptibilitätseffekt nach Applikation eines KM-Bolus entsteht durch die großen Unterschiede der einzelnen Suszeptibilitäten des sich einerseits intravasal befindlichen KM und andererseits des Wassers, welches sich in dem das Gefäß umgebenden Gewebe befindet. Durch diese Differenz resultieren bei intakter BHS am Gefäß-Gewebe-Übergang starke lokale Magnetfeldinhomogenitäten. Mit T2- bzw. T2*-gewichteten Sequenzen führen diese dann zu einer auf den erhaltenen Aufnahmen sichtbaren Signalreduktion, welche sich weit über den eigentlichen Gefäßdurchmesser in das Gewebe fortsetzt (Rosen et al., 1990; Villringer et al., 1988). Das Ausmaß der Signalreduktion ist seinerseits wiederum abhängig von dem lokalen Blutfluß und dem Blutvolumen (Albert et al., 1993; Edelman et al., 1990). In Kombination mit der auch hier bestehenden linearen Korrelation der KM-Konzentration mit der T2*-Ratenänderung (Gl. analog zu Gl. 1 und 2 aus Kapitel 3.2.7.1) und der Messung der exponentiellen Signalabschwächung durch Verwendung eines hochdosierten Bolus (Rosen et al., 1989; Rosen et al., 1990) können unter Verwendung der Indikatorverdünnungstheorie (Zierler, 1962) die beiden erwähnten Parameter bestimmt werden. Anwendung findet diese Methode zum Beispiel bei Rosen (s. Kapitel 3.3.1.2).

Problematisch wird die genaue Bestimmung von Blutfluß und Blutvolumen mit Hilfe von T2*-gewichteten Sequenzen, wenn eine Störung der BHS wie bei einem Tumor vorliegt. In diesem Fall erfolgt während der ersten Passage des Bolus eine Erniedrigung des Suszeptibilitätseffektes durch teilweise entgegengesetzte Signalbeiträge des zum einen sich intravasal befindlichen KM und des zum anderen niedrigen extravasierten KM-Anteils. Zusätzlich führt das sich im extrazellulären Raum anreichernde KM zu einer T1-Verkürzung, woraus wiederum ein Anstieg der gemessenen Signalintensität folgt. Beide hier beschriebenen Effekte zusammen bewirken letztlich eine Verminderung des Suszeptibilitätseffektes, was zu einer Unterschätzung des Tumorblutvolumens führt (Aronen et al., 1994; Hacklander et al., 1997; Rosen et al., 1991b; Zhu et al., 2000).

Um den Suszeptibilitätseffekt in der MRT zu nutzen, wurden anfangs T2*-gewichtete FLASH-Sequenzen verwendet. Diese weisen jedoch eine schlechte räumliche und vor allem auch zeitliche Auflösung auf. Mit ihnen war es meist nicht möglich, mehrere Schichten gleichzeitig aufzunehmen, was besonders ein Nachteil bei der Untersuchung von sehr kleinen Läsionen war. Unter Verwendung der von Perman et al (Perman et al., 1992) entwickelten Simultaneous-Dual-(SD-)FLASH-Sequenz wurde es aber erstmalig möglich, gleichzeitig neben der Schicht des interessierenden Hirnareals auch eine zweite, eine Arterie einschließende Schicht, zu untersuchen. Aus dieser konnte dann der arterielle Signal-Zeit-Verlauf (Arterial input function, AIF) bestimmt werden, mit Hilfe dessen schließlich eine relative Messung des Blutvolumens (Knopp et al., 1997; Rempp et al., 1994) möglich war. Durch die absolute Bestimmung des Blutvolumens konnte nun ein Vergleich zwischen einzelnen Untersuchungen angestellt werden.

Diese bisher verwendeten Gradienten-Echo-Sequenzen sind im Verhältnis zu Spin-Echo-Sequenzen wesentlich anfälliger für Suszeptibilitätsartefakte und sind sowohl für große als auch kleine Gefäße sensitiv (Cha et al., 2002; Kennan et al., 1994; Le Duc et al., 1999; Rosen, 2000). Knopp et al (Knopp et al., 1999) hingegen gibt an, daß er bei seinen Untersuchungen mit der von ihm verwendeten Gradienten-Echo-Sequenz mikrovaskuläre Veränderungen erkennen könne, auch wenn seine Messungen nicht zwingend spezifisch dafür seien. Die Möglichkeit zur Beobachtung der Mikrovaskularisation - im speziellen des mikrovaskulären Blutvolumens - nimmt jedoch gerade bei Betrachtung von pathologischen Veränderungen - wie beispielsweise der Tumorangiogenese - eine wichtige Stelle ein (Rosen et al., 1991a). Unter anderem wegen der hier aufgeführten Gründe, zwecks einer besseren zeitlichen Auflösung und wegen der Möglichkeit, mehrere Schichten gleichzeitig aufnehmen zu können, wurden

anfangs meistens Spin-Echo-Echo-Planar-Imaging-(SE-EPI-)Sequenzen benutzt. Ferner muß eine entsprechende Wahl der Repetitionszeit erfolgen, damit T1-Effekte weitestgehend vermieden werden (Brix et al., 1997). Neuere Studien verglichen die Nützlichkeit von SE-EPI- und GE-EPI-Sequenzen in der perfusionsgewichteten MRT hinsichtlich der Eignung zur Tumordifferenzierung (Donahue et al., 2000; Sugahara et al., 2001). Hierbei zeigte sich allerdings, daß die mittels GE-EPI-Sequenz bestimmten relativen zerebralen Blutvolumina - im Gegensatz zu denen aus einer SE-EPI-Sequenz resultierenden - mit dem Tumorgrad korrelierten. Somit scheint die Verwendung von GE-EPI-Sequenzen eine bessere Möglichkeit zur Unterscheidung von Hirntumoren zu ermöglichen. Als weiterer Vorteil ergibt sich bei der Verwendung von Gradienten-Echo-Sequenzen eine niedrigere KM-Dosis im Vergleich zu den T2-gewichteten Spin-Echo-Sequenzen (Cha et al., 2002).

3.3 Pharmakokinetische Modelle

Pharmakokinetische Modelle werden benötigt, um mit Hilfe der über ein dynamisches Meßverfahren ermittelten Konzentrationsverläufe eines Spurstoffes Rückschlüsse auf einzelne Gewebeparameter - wie beispielsweise auf die Permeabilität - ziehen zu können. Die Modelle stellen eine mathematische Beziehung zur Histologie und zu den Transportprozessen im Gewebe her. Im wesentlichen bestehen sie aus einer Differentialgleichung, welche die Konzentrationsänderung einer Substanz in Abhängigkeit von der Zeit in den einzelnen Kompartimenten angibt. Bisher wurden Modelle sowohl für ein einzelnes Kompartiment als auch für zwei Kompartimente entwickelt und verwendet.

3.3.1 Ein-Kompartimente-Modelle

Die Ein-Kompartimente-Modelle sind historisch zuerst entstanden. Sie finden noch heute teilweise Anwendungen in bestimmten magnetresonanztomographischen Untersuchungen.

3.3.1.1 Modell nach Kety

Um das Jahr 1950 herum beschrieb Kety erstmals sein Modell (Kety, 1951; Kety et al., 1995) für ein inertes Gas, welches sich nach der Einatmung im gesamten Gewebe einschließlich der Zellen verteilt. Dieses Modell setzt eine Begrenzung der Perfusion bei einer gleichzeitig hohen Permeabilität der Gefäße für einen nicht zu metabolisierenden, frei diffusionsfähigen Spurstoff voraus. Die hohe Permeabilität bedingt zum einen eine gleichmäßige Verteilung dieser Substanz im Gewebe und zum anderen ein zu jedem Zeitpunkt bestehendes Gleichgewicht zwischen der Konzentration des Spurstoffs im Gewebe C_t und der im venösen Blut C_v , welches dieses verläßt (s. Abbildung 4).

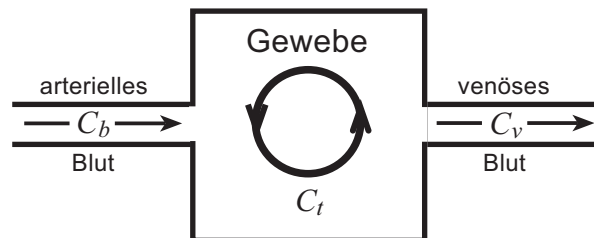


Abbildung 4: Schema des Modells nach Kety

Die im Modell von Kety vorausgesetzte hohe Permeabilität führt zu einer vollständigen Durchmischung des im zugeführten Blut befindlichen Spurstoffes (C_b) mit dem Gewebe. Durch dieses Konzentrationsgleichgewicht des Spurstoffes zwischen dem Gewebe (C_t) und dem venösen Blut (C_v), kann indirekt mit Hilfe von der venösen Konzentration auf die Gewebekonzentration geschlossen werden.

Basierend auf dem Fickschen Prinzip, entwickelte Kety für eine homogen perfundierte Gewebsregion folgende Gleichung:

$$\frac{dC_t}{dt} = k_t \left(C_b - \frac{C_t}{\lambda_t} \right) \quad (3)$$

Hierbei ist k_t eine für diese Gewebsregion spezifische Konstante, C_b die Konzentration des Spurstoffes im arteriellen Blut, und λ_t spiegelt das Verhältnis des Wasseranteils zwischen Blut und Gewebe wider. Der Term C_t/λ_t entspricht der Spurstoffkonzentration, die diese Gewebsregion im venösen Blut verläßt (C_v). Durch den in der vorausgegangenen Gleichung (Gl. 3) beschriebenen Zusammenhang ist es möglich, zu einem bestimmten Zeitpunkt t_x die Spurstoffkonzentration $C_t(t_x)$ in einer definierten Gewebsregion über folgende Gleichung zu ermitteln:

$$C_t(t_x) = k_t \lambda_t e^{-k_t t_x} \int_0^{t_x} C_b e^{k_t t} dt \quad (4)$$

Das von Kety entwickelte Modell wird heutzutage vorwiegend im Bereich der PET mit $H_2^{15}O$ und bei der arteriellen Spin-Bolus-Markierung in MR-Untersuchungen verwendet. Für MR-Untersuchungen, bei denen KM verwandt wird, eignet es sich nicht, wenn dieses KM die Zellmembranen nicht passieren kann und sie nicht zwingend frei diffusionsfähig sind.

3.3.1.2 Modell nach Rosen

Das Modell von Rosen (Rosen et al., 1989; Rosen et al., 1990) basiert auf dem Modell von Kety. Ersteres wurde speziell für MR-Untersuchungen mit KM um 1990 herum entwickelt. Es nutzt die starke Signaländerung bei der Passage eines hochkonzentrierten KM-Bolus durch das Gewebe aus, um mit diesem - in Verbindung mit der Indikatorverdünnungstheorie (Zierler, 1962) - einzelne physiologische Parameter wie die mittlere Transferzeit (Mean transit time, MTT), das CBV und den Blutfluß zu berechnen. Bei diesem Ein-Kompartimente-Modell wird eine intakte BHS vorausgesetzt. Somit findet hier kein KM-Austausch vom intravaskulären Raum mit dem extravaskulären Gewebe statt. Für die Berechnungen wird deswegen lediglich der Bolus und die zeitliche Veränderung seiner Konzentration im Blut verwendet (s. Abbildung 5).

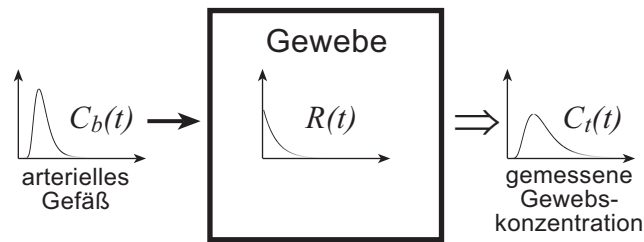


Abbildung 5: Schema des Modells nach Rosen

Die Antwort im Gewebe auf die Applikation eines idealen Bolus ist die Residuenfunktion $R(t)$, die zur Bestimmung der MTT herangezogen werden kann. In der Realität entspricht der verabreichte Bolus nicht diesen Bedingungen, sondern man erhält vielmehr den oben dargestellten Konzentrations-Zeit-Verlauf für die arterielle Eingangsfunktion $C_b(t)$. Diese arterielle Eingangsfunktion $C_b(t)$ - gefaltet mit der Residuenfunktion $R(t)$ - ergibt dann die tatsächlich gemessene Gewebeskonzentration $C_t(t)$ (s. Gl. 6).

Grundlage war bei Rosen das von Stewart (Stewart, 1894) bereits am Ende des 19. Jahrhunderts entwickelte zentrale Volumentheorem. Anhand von diesem kann der Blutfluß (F) in einem Gewebe mit Hilfe des Gewebsblutvolumens (V) eines intravaskulären KM und der MTT bestimmt werden:

$$F = \frac{V}{MTT} \quad (5)$$

Um den Blutfluß zu erhalten, müssen zuerst die beiden anderen Parameter der Gl. 5 berechnet werden.

Der durch Injektion eines idealisierten Bolus resultierende Konzentrationszeitverlauf des KM im Gewebe läßt sich mit der sogenannten Residuenfunktion $R(t)$ beschreiben. In vivo ist diese jedoch nicht meßbar, sondern ergibt - gefaltet mit der arteriellen Inputfunktion $C_b(t)$ - die tatsächlich meßbare Gewebeskonzentration $C_t(t)$:

$$C_t(t) = C_b(t) \otimes R(t) \quad (6)$$

Hierbei kann $C_b(t)$ beispielsweise mit Hilfe von Blutproben bestimmt werden. $C_t(t)$ wird jedoch durch die Zirkulation des KM im Blut beeinflusst. Um die durch KM-Zirkulation entstehenden Artefakte zu beseitigen, werden die gemessenen Werte der Gewebeskonzentration $C_t(t)$ anhand einer gammavariaten Funktion angepaßt:

$$C_t(t) = a \cdot t^b \cdot e^{-(t/c)} \quad (7)$$

Durch diese Funktion wird der Einfluß auf den Bolus beim Durchgang des vorher idealen viereckigen Bolus bis zum Gewebe beschrieben.

Das Gewebeblutvolumen kann jetzt durch den Quotienten aus dem Integral über $C_t(t)$ und dem Integral über $C_b(t)$ berechnet werden.

Als weiterer Schritt wird durch Entfaltung, auf Grund des unter Gl. 6 angeführten Zusammenhangs, die Residuenfunktion und über die arterielle Inputfunktion die MTT ermittelt (Axel, 1980; Ostergaard et al., 1996). Da wegen der Applikationsdauer und der Veränderung der Bolusform durch Dispersion eine Injektion eines idealisierten Bolus praktisch unmöglich ist, muß die ermittelte MTT noch korrigiert (Axel, 1980) oder direkt am Gewebe gemessen werden, um die Voraussetzung für die Anwendung des zentralen Volumentheorems (Gl. 5) zu erfüllen. Abschließend kann nun der Blutfluß mit Hilfe des oben aufgeführten Theorems mit den beiden berechneten Parametern, das Gewebsblutvolumen und der korrigierten MTT, bestimmt werden.

Mit dem von Rosen entwickelten Modell können nur Läsionen im Bereich des Gehirns beschrieben werden, die eine intakte BHS aufweisen (s. oben). Dies gilt generell auch für andere dynamische MR-Untersuchungen, die auf dem Suszeptibilitätseffekt basieren. Deswegen wird diese Art der Untersuchungen überwiegend an Läsionen wie Hirninfarkten durchgeführt. Möchte man hingegen auch Aussagen über andere pathologische Strukturen, wie zum Beispiel Hirntumore, treffen, wo diese Bedingung nicht mehr erfüllt ist, so vergrößert sich der Fehler bei der Berechnung, oder es muß die Extravasation des KM mit in Betracht gezogen werden. Dies kann durch die Erweiterung der hier beschriebenen Methode zu einem Zwei-Kompartimente-Modell geschehen (Vonken et al., 2000).

3.3.2 Zwei-Kompartimente-Modelle

Bei den Zwei-Kompartimente-Modellen wird neben dem intravaskulären Kompartiment zusätzlich die extravaskuläre KM-Anreicherung in Form des interstitiellen Kompartiments berücksichtigt (s. Abbildung 6).

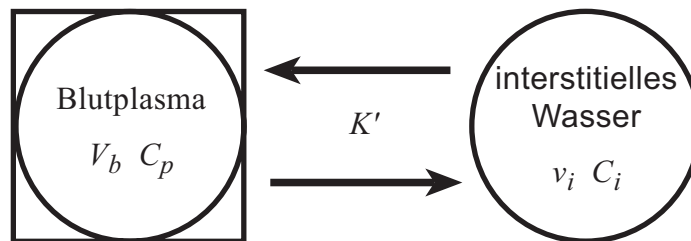


Abbildung 6: Schema des Zwei-Kompartimente-Modells

Das Schema beschreibt die Kinetik des KM-Austausches zwischen dem Blutplasma und dem Interstitium. Dieser Austausch wird näher durch die Ratenkonstante K' spezifiziert. Je nach verwendetem Modell ist diese Konstante von unterschiedlichen Parametern abhängig. Das beim Blutplasma zusätzlich verwendete Quadrat symbolisiert eine treibende Kraft.

Basierend auf dieser Grundlage, wurden die ersten Modelle für dynamische MRT-Untersuchungen am Ende der 80er und am Anfang der 90er Jahre entwickelt und ausführlich von Tofts und Kernmode (Tofts und Kermode, 1991), Larsson (Larsson et al., 1990) und Brix (Brix et al., 1991) beschrieben. Obwohl sich diese entwickelten Modelle teilweise in den Ansätzen, Annahmen und in der Analyse unterscheiden, gibt es dennoch einige Übereinstimmungen (Parker und Tofts, 1999; Tofts, 1997):

Jedes Modell beschreibt ein pathologisch verändertes extravaskuläres, extrazelluläres Kompartiment mit der entsprechenden interstitiellen KM-Konzentration C_i und einem relativen Volumen v_i am Gesamtgewebsvolumen V_t . Das Gesamtgewebsvolumen beinhaltet sowohl die Gefäß- als auch die Gewebskomponente, wobei sich v_i lediglich auf den alleinigen Gewebeanteil beschränkt. Ferner besteht bei allen Modellen die Annahme, daß sich das KM in den Kompartimenten stets sofort und gleichmäßig mit dem Blut durchmischt. Der Fluß zwischen den einzelnen Kompartimenten ist weiterhin nur abhängig von den unterschiedlichen KM-Konzentrationen in diesen. Um von dem gemessenen MRT-Signal auf die KM-Konzentration im Gewebe einfacher rückschließen zu können, wird außerdem angenommen, daß ein schneller Austausch der beweglichen Protonen im Gewebe stattfindet. Für das extravaskuläre Gewebe

ergibt sich daraus dann ein einziger T1-Wert. Von weiterer Bedeutung ist die Annahme, daß der Anstieg der T1-Relaxationsrate proportional zu der KM-Konzentration im Gewebe C_t ist. Die Gewebkonzentration wird bei jedem Modell in Abhängigkeit von der KM-Konzentration im Blutplasma C_p berechnet, wobei allerdings die Bestimmung der Plasmakonzentration C_p je nach Autor auf unterschiedlichen Wegen erfolgt. Alle Modelle beinhalten Parameter, die indirekt Rückschlüsse auf die Permeabilität der Kapillarwand zulassen. Obwohl die Ansätze zur Berechnung von C_t teilweise verschieden sind, können die Ergebnisse dennoch durch entsprechende Substitution der Parameter ineinander überführt werden (Tofts, 1997). Dies soll folgend anhand der einzelnen Modelle veranschaulicht werden.

3.3.2.1 Berechnung nach Tofts et al.

Tofts wandte sein Modell zuerst bei Patienten mit multipler Sklerose an. Später wurde dieses auch für Untersuchungen an der Blut-Retina-Schranke (Berkowitz et al., 1992) und bei Brusttumoren (Tofts et al., 1995) eingesetzt. Der Fluß des KM vom Plasma in das pathologisch veränderte interstitielle Kompartiment v_i wird bei ihm durch folgende Differentialgleichung beschrieben:

$$v_i V_t \frac{dC_i}{dt} = PS(C_p - C_i) \quad (8)$$

wobei P die Permeabilität und S die Oberfläche der veränderten Kapillarmembran ist. Führt man nun den Transferkoeffizienten k für den Quotienten aus PS durch V_t ein, ergibt sich aus Gl. 8:

$$v_i \frac{dC_i}{dt} = k(C_p - C_i) \quad (9)$$

Für die mittlere Gewebs-KM-Konzentration C_t gilt:

$$C_t = v_i C_i + v_p C_p \quad (10)$$

Hierbei ist v_p der Volumenanteil des Blutplasmas am gesamten Gewebsvolumen. Da die Signaländerung abhängig von C_t ist und die Blutplasmakonzentration im gesamten Gewebsvolumen vernachlässigt wird, folgt aus Gl. 9 und 10:

$$\frac{dC_t}{dt} = k \left(C_p - \frac{C_t}{v_i} \right) \quad (11)$$

3.3.2.2 Berechnung nach Larsson et al.

Genauso wie Tofts untersuchte auch Larsson zuerst Patienten mit multipler Sklerose. In weiteren Arbeiten wurde sein Modell benutzt, um die Durchblutung des Myokards näher zu beschreiben (Larsson et al., 1996; Larsson et al., 1994). Unter Zuhilfenahme der vormals schon von Renkin (Renkin, 1959) und Crone (Crone, 1963) beschriebenen Extraktionsfraktion ($E = 1 - e^{-PS/F}$) erhält Larsson folgende Differentialgleichung:

$$\frac{dC_t}{dt} = EF \left(C_p - \frac{C_t}{v_i} \right) \quad (12)$$

Dabei gibt F den kapillären Blutfluß an. Falls die Extraktion sehr gering ist und der Fluß wiederum sehr hoch, dann gilt, daß PS gleich EF ist (Tofts, 1997):

$$\frac{dC_t}{dt} = PS \left(C_p - \frac{C_t}{v_i} \right) \quad (13)$$

3.3.2.3 Berechnung nach Brix et al.

Brix' Modell wurde zuerst für die Betrachtung von Brusttumoren verwandt (Hoffmann et al., 1995; Knopp et al., 1994). Später diente es als Grundlage für die Untersuchung oder die Beobachtung der Therapieauswirkungen anderer Tumore (Hawighorst et al., 1997a; Hawighorst et al., 1997b). Im Gegensatz zu Tofts und Larsson berücksichtigt Brix in seinem Ansatz den unterschiedlich schnellen Austausch des KM vom

Blutplasma (p) in das Interstitium (i) und umgekehrt. Diesen Austausch zwischen den beiden Kompartimenten beschreibt er mit Hilfe zweier Ratenkonstanten (k_{pi} bzw. k_{ip}). Sein Ansatz geht von den Gesamtmengen des KM in den beiden unterschiedlichen Kompartimenten aus. Dieser kann mit Hilfe der von Tofts geschilderten Zusammenhänge (Tofts, 1997) in die folgende Gleichung überführt werden:

$$\frac{dC_t}{dt} = k_{pi} v_p C_p - k_{ip} C_t \quad (14)$$

Die Gl. 14 beschreibt die KM-Gewebskonzentration für zwei unterschiedliche Transfargeschwindigkeiten (k_{pi} und k_{ip}). In späteren Arbeiten (Brix et al., 1997; Hoffmann et al., 1995) wird allerdings oft angenommen, daß das KM nur über Diffusionsprozesse in das Interstitium hinein- beziehungsweise hinausgelangt und somit $k_{pi} V_p$ gleich $k_{ip} V_i$ ist. So ergibt sich aus Gl. 14:

$$\frac{dC_t}{dt} = k_{ip} v_i C_p - k_{ip} C_t \quad (15)$$

Über das Verhältnis $k_{ip} = k/v_i$ ergibt unter der oben genannten Voraussetzung die Gl. 15 von Brix die Gl. 11 von Tofts.

Die einzelnen Gleichungen von Tofts (Gl. 11, Kapitel 3.3.2.1), Larsson (Gl. 13, Kapitel 3.3.2.2) und Brix (Gl. 15) sind bei entsprechender Wahl des Parameters K untereinander vergleichbar und lassen sich allgemein mit folgender Formel beschreiben:

$$\frac{dC_t}{dt} = K \left(C_p - \frac{C_t}{v_i} \right) \quad (16)$$

Unter Berücksichtigung des Verhältnisses $C_t = v_i C_i$ kann Gl. 16 auch durch die Konzentration des interstitiellen Kompartiments wiedergegeben werden:

$$\frac{dC_i}{dt} = K' (C_p - C_i) \quad (17)$$

wobei nun $K' = K/v_i$ entspricht. Die Simulation des Signal-Zeit-Verlaufs in Abhängigkeit von dieser Gleichung ist in Abbildung 7 dargestellt.

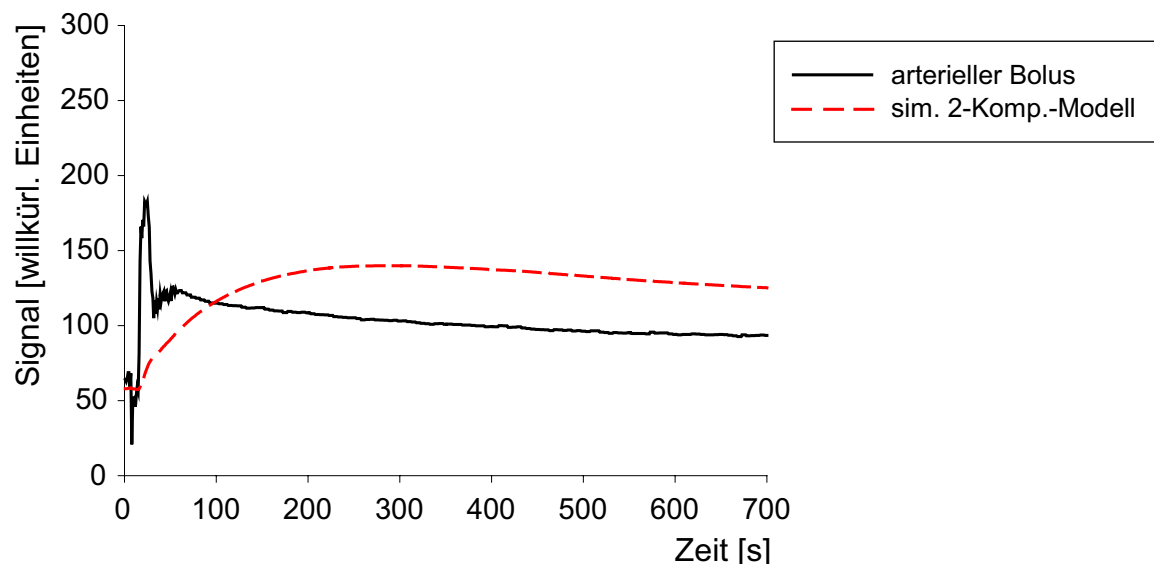


Abbildung 7: Simulierter Signal-Zeit-Verlauf der Extravasation des KM im interstitiellen Kompartiment C_i (s. Gl. 17) des Zwei-Kompartimente-Modells bei gleichzeitiger Darstellung des Signals des applizierten arteriellen Bolus

Alle hier vorgestellten Zwei-Kompartimente-Modelle setzen einen schnellen Protonenaustausch innerhalb des gesamten Gewebes voraus. Zwischen den Zellen und dem interstitiellen Volumen scheint diese Voraussetzung auch erfüllt zu sein, nicht aber zwingenderweise zwischen dem Blutplasma und dem extravaskulären Volumen (Donahue et al., 1995). Durch diese Annahme folgt somit möglicherweise eine fehlerhafte Bestimmung der Gd-DTPA-Plasmakonzentration. Bei Tofts kommt außerdem noch hinzu, daß er für seine T1-Relaxationszeit einen in vitro ermittelten Wert benutzt (Larsson und Tofts, 1992), ohne zu wissen, ob sich die Relaxivität auch in vivo gleich verhält. Zwar geben einige in vivo an Tieren durchgeführte Messungen dafür Anhalte (Braunschweiger et al., 1986; Donahue et al., 1994), aber ein endgültiger Beweis liegt bisher nicht vor. Ferner benutzt Tofts für die Berechnung seiner Blutplasmakurve Daten, die von Weinmann (Weinmann et al., 1984) anhand gesunder Probanden ermittelt wurden. Somit existiert für jeden von ihm untersuchten Patienten die gleiche Blutplasmakurve. Anhand dieser Annahmen wird weder die

Eliminierungsrate des Gd-DTPA bei kranken noch bei gesunden Patienten korrekt wiedergegeben und damit nicht auf individuelle Unterschiede eingegangen. Eine weitere Vereinfachung besteht darin, daß bei der Bestimmung der Gewebekonzentration die Spurstoffverteilung innerhalb der einzelnen Kompartimente, Blut und Interstitium, nicht mitberücksichtigt wird. Bei extravasierenden Läsionen - wie beispielsweise bei Tumoren - ist dies jedoch bedeutsam, da sich dort der Spurstoff Gd-DTPA zwar nicht in den Zellen, aber zu circa der einen Hälfte in den Gefäßen und zur anderen im Interstitium verteilt. Die Spurstoffkonzentration im Blutplasma geht jedoch bei der Bestimmung der Gewebekonzentration bei Tofts nicht in die Berechnung mit ein. Begründet wird dies durch die vormalig erwähnte Annahme, daß ein schneller Protonenaustausch und somit auch eine gleiche Verteilung des Stoffes zwischen den einzelnen Kompartimenten existiere.

4 PATIENTEN UND METHODEN

4.1 Patienten

Insgesamt wurden 60 Patienten, 26 Frauen (43 %) und 34 Männer (57 %), mit histologisch gesicherten Tumordiagnosen untersucht. Das Alter der Patienten lag zwischen 10 und 79 Jahren, wobei der Altersgipfel um das 47. Lebensjahr lokalisiert war. Zusätzlich erfolgte eine Untersuchung einer 78jährigen Patientin zwei Wochen nach der operativen Entfernung eines Glioblastoms, um Unterschiede zwischen Tumor- und gebildetem Narbengewebe aufzeigen zu können.

Das hier untersuchte Patientengut schließt 20 Patienten aus der methodischen Arbeit von Lüdemann et al. (Ludemann et al., 2000) mit ein, mit der die hier verwendete dMRT-Methode vorgestellt wurde. Die Daten dieser Patienten wurden bezüglich der Fragestellung in dieser Arbeit retrospektiv ausgewertet und mit den Daten der anderen untersuchten Patienten zusammengefaßt.

In der nachfolgenden Abbildung 8 ist die Altersverteilung der Patienten mit Hirntumoren für beide Geschlechter dargestellt.

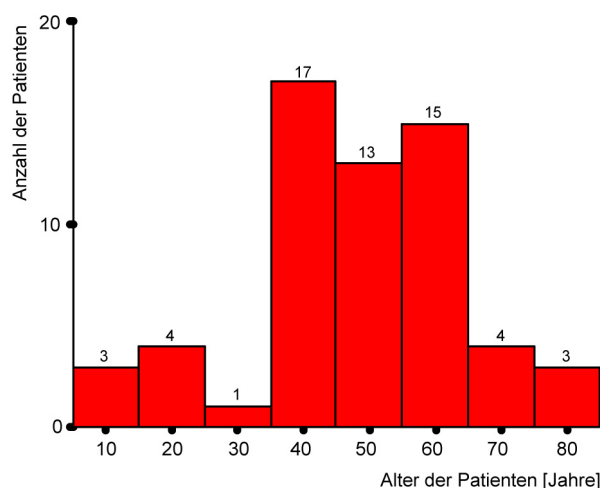


Abbildung 8: Altersverteilung der untersuchten Patienten mit histologisch gesicherten Hirntumoren für beide Geschlechter

Von den Tumoren dieser untersuchten Patienten waren 43 Gliome (71,7 %), drei Lymphome (5,0 %), sechs Meningeome (10,0 %) und acht Metastasen (13,3 %). Einen zusammenfassenden Überblick über die epidemiologischen Daten gibt Tabelle 3. Eine genaue Übersicht über jeden einzelnen Patienten und die entsprechenden histologischen Subtypen der Tumore bietet die Tabelle 4 im Anhang.

Tabelle 3: Überblick über die epidemiologischen Daten der untersuchten Tumore

Tumorart	Anzahl	Häufigkeit [%]	Alter als Mittelwert [in Jahren]	Geschlecht [w:m]
Astrozytome I	1	1,7	53,0	0:1
Gangliogliome I	1	1,7	35,0	0:1
Astrozytome II	8	13,3	40,1	2:6
Oligodendrogliome II	1	1,7	58,0	1:0
Astrozytome III	6	10,0	31,3	2:4
Oligoastrozytome III	2	3,3	31,5	2:0
Oligodendrogliome III	2	3,3	43,5	1:1
Astrozytome III-IV	2	3,3	21,0	0:2
Glioblastome IV	20	33,3	48,4	10:10
Lymphome	3	5,0	42,0	1:2
Meningeome	6	10,0	61,7	4:2
Metastasen	8	13,3	60,8	3:5
Insgesamt	60	100,0	47,3	26:34

Alle hier aufgeführten Patienten stammten aus dem Gertraudenkrankenhaus oder der Charité. In die Studie wurden Patienten mit Primärtumoren, Rezidiven und solche mit Tumoreilresektionen miteinbezogen. Diese Patienten unterlagen entweder bisher keiner therapeutischen Behandlung, oder eine Therapie lag bei ihnen mindestens sechs Monate zurück. Bezüglich der Gliome und - mit Ausnahme eines Patienten (Patient 47, s. Anhang Tabelle 4) ansonsten auch bei den Meningeomen - wurde nach Tumorexstirpation oder durch Biopsie zusätzlich jeweils der WHO-Grad bestimmt. Vor der MR-Untersuchung wurde von jedem Patienten das Einverständnis bezüglich seiner Teilnahme an der Studie eingeholt. Neben den Routineuntersuchungen wurde dann die spezielle dynamische Messung durchgeführt.

4.2 MR-Untersuchung

4.2.1 Vorbereitungen

Bevor die Untersuchung durchgeführt werden konnte, wurde den Patienten, als sie auf der Liege des MR-Gerätes lagen, eine Vasocan Braunüle (Braun, Melsungen) mit einem Lumen von 1,1 mm in eine antecubitale Vene gelegt. Die Durchgängigkeit wurde mit einer Injektion von 5 ml 0,9%iger NaCl-Lösung gesichert. An diese Flexüle wurde über eine Perfusorleitung (Braun, Melsungen) die Infusionspumpe Spectris (Medrad, Pittsburgh, PA, USA) angeschlossen. Über diese wurde während der Untersuchung das paramagnetische Kontrastmittel Magnevist (Gd-DTPA, Schering, Berlin) und anschließend eine 0,9%ige NaCl-Lösung gegeben.

Um eventuell auftretende Bewegungsartefakte zu minimieren, wurde unter dem in der Kopfspule (Siemens, Erlangen) befindlichen Kopf des Patienten ein Vakuumkissen (Vac Fix, Odense SV, Dänemark) gelegt.

4.2.2 Durchführung

Die Messungen wurden mit dem MR-Gerät Magnetom Vision (Siemens, Erlangen) mit 1,5 T unter Zuhilfenahme einer Kopfspule durchgeführt. Zuerst wurden T1- und T2-gewichtete Bilder erstellt. Anhand dieser Aufnahmen wurde eine Schicht für die sich daran anschließende dynamische Messung ausgewählt. Diese Messung besteht aus einer Serie von 60 schnell aufeinanderfolgenden TurboFLASH-Bildern (TR = 11,0 ms, TE = 4,2 ms, TI = 300 ms, $\alpha = 25^\circ$, Bandbreite = 163 Hz/Pixel, von Siemens unterstützte Sequenz) mit inverser Phasenkodierung, die in einer Studie innerhalb von 60 Sekunden aufgenommen wurden. Insgesamt wurde diese Serie mit jeweils 60 Bildern zwölfmal wiederholt, so daß insgesamt 720 Bilder entstanden. Aus technischen Gründen lag hierbei zwischen den einzelnen Serien immer eine Pause von einer Sekunde. Die Größe der Bildmatrix betrug 64 x 128 mit einer Voxelgröße von 1,80 x 3,59 x 5,0 mm³ (FOV=230 mm).

Zu Beginn der Messung wurde dem Patienten 0,1 mmol Gd-DTPA/kg Körpergewicht mit einer konstanten Infusionsrate, gefolgt von einer Kochsalzlösung, venös injiziert. Dies geschah gleichzeitig mit der Aufnahme des fünften TurboFLASH-Bildes der ersten Serie. Die Gabe des Kontrastmittels wurde mit der im vorigen Kapitel aufgeführten Infusionspumpe durchgeführt. Hierbei wurde bei jedem Patienten die Infusionsdauer für das Kontrastmittel (4 s) und die der Kochsalzlösung (6 s) konstant gehalten, während die jeweilige Flußrate der verabreichten Dosis angepaßt wurde (s. Abbildung 9).

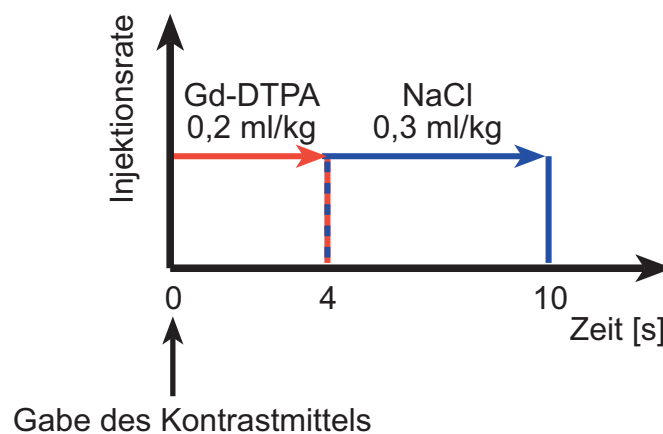


Abbildung 9: Applikationsschema des Kontrastmittels und der Kochsalzlösung zu Beginn der Untersuchung

Nachdem alle Bilder aufgenommen waren, wurde die Matrixgröße auf 128 x 128 interpoliert. An diese Untersuchung schließt sich anschließend, wurden konventionelle, KM-anreichernde, T1-gewichtete Aufnahmen angefertigt.

4.2.3 Datentransfer

Nach Beendigung der Untersuchung wurden die einzelnen Bilder mit Hilfe des File-Transfer-Protocols (FTP) vom MR-Gerät zu einer O₂-Workstation (Silicon Graphics) transferiert. Mit dieser und anderen Computern konnten dann die Daten weiterverarbeitet und ausgewertet werden.

4.3 Datenauswertung

4.3.1 Aufbereitung der Daten

Die vom MR-Gerät übertragenen Bilder wurden unter Verwendung der Software Viewit (National Center for Supercomputing Applications, NCSA, Champaign, IL, USA) mit eigens geschriebenen Programmen aufbereitet: Von den 720 erhaltenen Bildern wurden, um auftretende Sättigungseffekte zu vermeiden, die fünf Bilder der ersten Serie und das jeweils erste Bild der darauffolgenden verworfen. Die somit entstandenen Lücken von zwei Sekunden Länge zwischen zwei aufeinanderfolgenden Serien wurden mit dem letzten Bild der vorangegangenen Serie und dem zweiten Bild der folgenden Serie überbrückt. Daraus resultierend, entstand eine Datei mit 726 kontinuierlich in Ein-Sekundenschritten aneinandergereihten Bildern. Um die entstandene große Datenmenge zu reduzieren, wurden nach dem 60sten Bild jeweils fünf Bilder gemittelt und durch dieses gemittelte Bild ersetzt, wodurch sich die Anzahl der Bilder auf 193 verringerte.

In einigen wenigen Fällen traten während der dynamischen MR-Untersuchung eines Patienten Bewegungsartefakte in den Aufnahmen auf. Diese Bilder wurden dann vor der weiteren Auswertung mit Hilfe des Programms AIR (Version 3.08, Roger P. Woods, University of California) bewegungskorrigiert.

4.3.2 Verwendetes pharmakokinetisches Modell

Um aus den erhaltenen Daten einzelne Parameter - wie beispielsweise das Blutvolumen - zu bestimmen, wird ein pharmakokinetisches Modell benötigt. Bereits Brix (Brix et al., 1991) wies in seiner Arbeit darauf hin, daß man ein Modell mit mehr als zwei Kompartimenten verwenden müsse, damit man die einzelnen Austauschprozesse zwischen den unterschiedlichen Gewebsanteilen einer Läsion betrachten könne. Wedeking (Wedeking et al., 1990) verglich anhand seiner Experimente verschiedene Kompartimente-Modelle miteinander und fand dabei heraus, daß ein Drei-Kompartimente-Modell seine gemessenen Daten am besten beschrieb. Dieses Modell

besteht neben dem Kompartiment des Blutplasmas aus zwei interstitiellen Kompartimenten. Genauso wie in dem von Lüdemann et al. entwickelten (Ludemann et al., 2000) und hier für die Auswertung verwendeten Modell (s. Abbildung 10) existiert je ein schnell anreicherndes (Index „f“ = fast) und ein langsam anreicherndes (Index „s“ = slow) interstitielles Kompartiment.

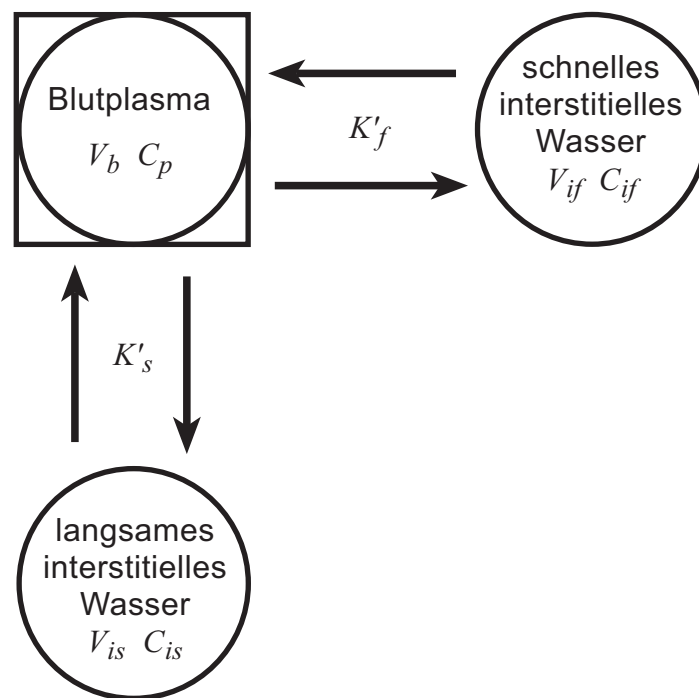


Abbildung 10: Diagramm des verwendeten Drei-Kompartimente-Modells, welches die Austauschkinetik des KM zwischen dem Blutplasma und den beiden interstitiellen Kompartimenten darstellt

Hierbei beschreiben die beiden Ratenkonstanten K' den jeweils anteilmäßigen Transfer vom KM zwischen dem Blutplasma und dem schnellen (K'_f) beziehungsweise langsamen (K'_s) interstitielle Kompartiment. Das das Blutplasma umgebende Quadrat symbolisiert stellvertretend eine treibende Kraft; Diagramm abgewandelt übernommen aus (Ludemann et al., 2000).

In dem hier benutzten Modell wurde angenommen, daß kein aktiver Transport zwischen den einzelnen beteiligten Kompartimenten stattfindet. Der Transport des Kontrastmittels Gd-DTPA wird in Abwesenheit von jeglichem transkapillären Fluß lediglich durch Diffusion (Jain, 1987) bestimmt. Auf Grund der Tatsache, daß das KM nicht zellwandgängig ist, existiert somit nur ein zweiseitiger Austausch des KM zwischen dem vaskulären Blutplasma [Konzentration $C_p(t)$] und den interstitiellen Volumina [Konzentration $C_{if}(t)$, $C_{is}(t)$]. Ein Transport zwischen den beiden interstitiellen Kompartimenten untereinander wurde ausgeschlossen. Es beinhaltet jeder einzelne

Voxel die drei Kompartimente V_b , V_{if} und V_{is} . Die KM-Konzentration im Blutplasma $C_p(t)$ wird durch den Flußaustausch innerhalb eines Voxels nicht beeinflusst. Nach Durchmischung des KM im Blut ist die KM-Konzentration für jeden Voxel gleich.

Ausgehend von dem Zusammenhang, daß der Fluß J_s [Mol/s] des KM dem Konzentrationsgradienten $(C_p - C_i)$ [Mol/cm³], der Permeabilität P [cm/s] und der Gefäßoberfläche S [cm²] (Jain, 1987; Jain, 1991) entspricht, erhält man:

$$J_s = PS(C_p - C_i) \quad (18)$$

Berücksichtigt man in dieser Gleichung sowohl das Verhältnis von der Gefäßoberfläche zu dem Blutvolumen V_b und dem mittleren Gefäßradius \bar{r} ($S = 2V_b/\bar{r}$) als auch die Abhängigkeit der interstitiellen Konzentrationen (C_{if} , C_{is}) von dem erwähnten Fluß J_s und den interstitiellen Volumina (V_{if} , V_{is}), so ergeben sich die folgenden Ratengleichungen:

$$\frac{dC_{if}}{dt} = \frac{2P_f}{\bar{r}} \frac{V_b}{V_{if}} (C_p - C_{if}) \quad (19)$$

$$\frac{dC_{is}}{dt} = \frac{2P_s}{\bar{r}} \frac{V_b}{V_{is}} (C_p - C_{is}) \quad (20)$$

Diese Gleichungen lehnen sich an die Formulierung der Gl. 17 in Kapitel 3.3.2.3 an. Jedoch wurden hier anstatt eines Permeabilitätsfaktors K' wie bei den Zwei-Kompartimente-Modellen die zwei Permeabilitätsfaktoren $(2P_f \cdot V_b)/(\bar{r} \cdot V_{if})$ und $(2P_s \cdot V_b)/(\bar{r} \cdot V_{is})$ verwendet.

Im Einklang mit den eingangs erwähnten Ergebnissen von Wedeking zeigte sich anhand eines Vergleichs zwischen simulierter Signal-Zeit-Kurve und gemessenem Signal (s. Abbildung 11), daß sich die auch hier zugrundeliegende Annahme zweier verschieden schnell anreichernder Kompartimente bestätigte.

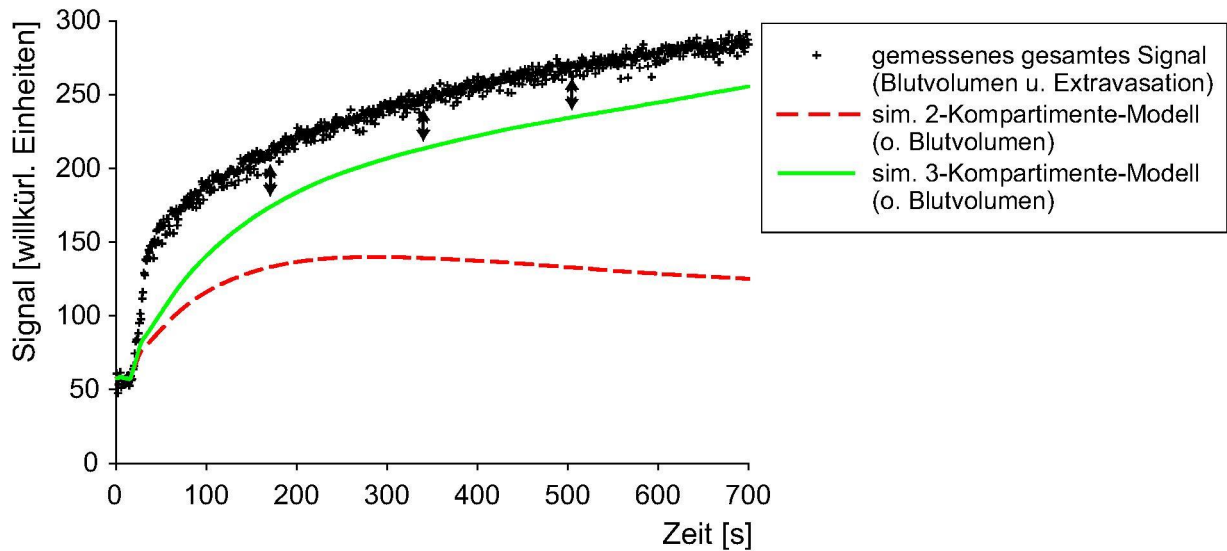


Abbildung 11: Darstellung des gemessenen Signals der Extravasation und der simulierten Konzentrations-Zeit-Verläufe der KM-Extravasationen in dem Zwei-Kompartimente-Modell (C_i) und dem Drei-Kompartimente-Modell (C_{if} und C_{is})

Der Verlauf der Kurve für das simulierte Drei-Kompartimente-Modell ist nahezu mit dem der gemessenen Werte identisch. Der Unterschied zwischen beiden (Pfeile) ist dadurch bedingt, daß bei den simulierten Kurven die KM-Konzentration in den Gefäßen nicht berücksichtigt wurde.

4.3.3 MR-Signalkonvertierung

Da ein direkter Rückschluß vom gemessenen MR-Signal auf die KM-Konzentration nicht möglich ist, wird ein mathematischer Zusammenhang benötigt, der dies erlaubt.

Hierfür ist eine Voraussetzung, daß sich die Relaxationsraten $1/T_1$ und $1/T_2$ vom Blut und Interstitium linear mit der KM-Konzentration (Brix et al., 1991; Rosen et al., 1989) verändern. Auf Grund der Komplexität der Abhängigkeit der MR-Signalintensität einer TurboFLASH-Sequenz von den Relaxationszeiten T_1 und T_2 (Larsson et al., 1996; Vallee et al., 1997) wurde deswegen zur Konvertierung eine experimentell angepaßte, vereinfachte Funktion verwendet (Ludemann et al., 2000):

$$I = k \frac{1 - P_1 e^{-P_2 C_{Gd}} - P_3 e^{-P_4 C_{Gd}}}{1 - P_5 e^{-P_6 C_{Gd}}} e^{-P_7 C_{Gd}} \quad (21)$$

wobei k und P_x freigewählte Bezeichnungen für Konstanten sind und C_{Gd} für die KM-Konzentration steht. Die Sequenz wurde auf das Signal der zerebrospinalen Flüssigkeit

so abgestimmt, daß das Signal der zerebrospinalen Flüssigkeit etwa Null ist. Die einzelnen KM-konzentrationsabhängigen Parameter in Gl. 21 (P_x) wurden mit Hilfe von Phantommessungen, die mit mehreren Proben unterschiedlicher KM-Konzentration durchgeführt wurden, bestimmt. Für die vollständige Füllung eines Voxels mit dem KM Gd-DTPA beträgt das Signal-zu-Rausch-Verhältnis in der verwendeten Sequenz ungefähr 200.

Für den späteren Hauptteil der Auswertung war es wichtig, die einzelnen Anteile des Signals, bezogen auf die verschiedenen Kompartimente, wie Blut, schnell- und langsam anreicherndes Interstitium und Zellen, zu berücksichtigen. Je nach Kompartiment wiesen diese unterschiedliche KM-Konzentrationen auf. Die separaten Beiträge eines jeden Kompartiments zum vollständigen Gewebssignal hingen von der Annahme ab, ob ein schneller oder langsamer Protonenaustausch stattfindet. Diesbezüglich wurde folgende Annahme (Donahue et al., 1995; Wendland et al., 1994) gemacht: Langsamer Protonenaustausch findet zwischen dem Blut und den extravaskulären Kompartimenten, schneller Austausch unter den extravaskulären Kompartimenten untereinander (dem zellulären und den interstitiellen) statt. Daraus resultiert, daß das Signal eines Voxels I_{voxel} sich in einen vaskulären $I(C_b)$ und in einen extravaskulären $I(C_{ev})$ Anteil aufteilen läßt:

$$I_{\text{voxel}} = I(C_b) + I(C_{ev}) = I \frac{V_b}{V_{\text{voxel}}} + I \frac{V_{if} + V_{is} + V_{cell}}{V_{\text{voxel}}} \quad (22)$$

Das Signal dieser beiden Kompartimente beeinflusst sich untereinander nicht. Es ist lediglich abhängig von den örtlichen Relaxationszeiten und von der KM-Konzentration. Um das Signal des extravaskulären Kompartiments zu berechnen, wurde die mittlere extravaskuläre KM-Konzentration C_{ev} benutzt:

$$C_{ev} = \frac{C_{if} \cdot V_{if} + C_{is} \cdot V_{is}}{V_{if} + V_{is} + V_{cell}} \quad (23)$$

Da das Gd-DTPA nicht von Zellen aufgenommen wird, ist die KM-Konzentration in den Zellen C_{cell} gleich Null. Somit tragen nur die KM-Konzentrationen des schnellen C_{if} und langsamen C_{is} interstitiellen Kompartiments zu einer Signaländerung bei.

4.3.4 Erstellung der Parameterbilder

Mit Hilfe der zuvor beschriebenen Datenaufbereitung, der Konvertierung des MR-Signals in die KM-Konzentration und des erwähnten pharmakokinetischen Modells, konnte nun die Berechnung der einzelnen Parameterbilder erfolgen. Die Datenanalyse wurde mittels selbstgeschriebener UNIX-Shellskripten und Programmen, welche auf Fortran 77 basierten, auf einer O₂-Workstation durchgeführt. Zum iterativen Anpassen der berechneten Signalkurven an die gemessenen Daten wurde ein von J. D. Chandler entwickeltes Programm verwandt (Chandler, 1969).

Zuerst mußte für die Berechnung der Parameterbilder der zeitliche Verlauf der KM-Konzentration im Blutplasma $C_p(t)$ (s. Gl. 24) bestimmt werden. Dieser unterteilt sich in zwei Teilkomponenten: Die erste Komponente beschreibt den first-pass Bolus $C_{p,b}(t)$, der durch eine schon früher verwendete Funktion (Thomson et al., 1964) dargestellt werden kann (s. Gl. 25). Die zweite Komponente beschreibt den Zustand nach der Vermischung des KM mit dem Blut $C_{p,m}(t)$. Diese wird durch einen einfachen exponentiellen Anstieg und einen biexponentiellen Abfall mit einem langsamen (s) und einem schnellen (f) Anteil dargestellt (Su et al., 1998; Wedeking et al., 1990), (s. Gl. 26):

$$C_p(t) = C_{p,b}(t) + C_{p,m}(t) \quad (24)$$

$$C_{p,b}(t) = \begin{cases} C_{b0}(t-t_0)^\alpha e^{-(t-t_0)/\beta} & : t > t_0 \\ 0 & : t \leq t_0 \end{cases} \quad (25)$$

$$C_{p,m}(t) = \begin{cases} \sum_{i=s,f} C_{m,i0} (1 - e^{-\psi(t-t_0-\Delta t)}) e^{-\chi_i(t-t_0-\Delta t)} & : t > t_0 + \Delta t \\ 0 & : t \leq t_0 + \Delta t \end{cases} \quad (26)$$

Die Zeit t_0 , ist die Zeit, die zwischen der Injektion des KM und der Ankunft des Bolus im Gehirn liegt. Nach Ankunft des Bolus mit $\Delta t \approx 20$ s beginnt der zweite Anteil der Signalkomponente anzusteigen. Die einzelnen unterschiedlichen Anteile der KM-Konzentration werden in den Formeln mit den Parametern C_{b0} , $C_{m,s0}$ und $C_{m,f0}$ beschrieben. Die weiteren willkürlich eingeführten Fit-Parameter α , β , ψ , χ_s und χ_f beschreiben den Zeitverlauf.

Für die folgende Berechnung wurde angenommen, daß der Zeitverlauf $C_p(t)$ für jeden Voxel gleich ist. Somit mußte $C_p(t)$ nur einmal bestimmt werden. In Abhängigkeit von

dem vorherrschenden Gefäßtyp verändert sich die Flußgeschwindigkeit des Blutes. Dadurch wird zum einen der Bolus entsprechend gestreckt oder verkürzt und dementsprechend der Zeitverlauf der Komponente $C_{p,b}(t)$ verändert. Zum anderen ändert sich die Ankunftszeit t_0 des Bolus im Gehirn. Da der Bolus lediglich in seiner Länge variiert, genügt es, die beiden Parameter α und β einmalig zu bestimmen und für die Boluskomponente $C_{p,b}(t)$ einen Streckungsfaktor a einzuführen:

$$C_{p,b}(t) \rightarrow C_{p,b}(a \cdot t) \quad (27)$$

Für die Berechnung von $C_p(t)$ wurde unter Zuhilfenahme des Programms NIH-Image (Version 1.62, NIMH, Bethesda, USA) anhand des vorliegenden Datensatzes aus zwei verschiedenen Gefäßen je ein Voxel ausgewählt. Auf Grund der Ergebnisse von (Donahue et al., 1995; Wendland et al., 1994) und der Annahme, daß der Anteil des extravasierten KM am Signal vernachlässigbar klein ist, entspricht das Signal der beiden Voxel dem der KM-Konzentration im Blut. Somit konnte der Zeitverlauf der beiden ausgewählten Voxel gleichzeitig mit Gl. 24 gefittet werden. Es wurde angenommen, daß sich die Zeitverläufe beider Voxel nur in der Intensität, der Bolusbreite a (s. Gl. 27), dem Ausgangssignal und der Ankunftszeit t_0 unterscheiden. Für die weitere Auswertung wurden die für den Zeitverlauf der KM-Konzentration im Blut durch den ersten Fit bestimmten Parameter, C_{b0} , α , β aus Gl. 25 und $C_{m,s0}$, $C_{m,f0}$, ψ , χ_s , χ_f , Δt aus Gl. 26, konstant gehalten.

Der Hauptteil der Auswertung beruhte auf $C_p(t)$ und den beiden Ratengleichungen 19 und 20. Hier wurde nun eine zweite Anpassung für jeden Voxel einzeln durchgeführt, um die Ankunftszeit t_0 , den Bolusstreckungsfaktor a , die einzelnen Volumenanteile der Gewebekompartimente V_b/V_{voxel} (entspr. dem $rCBV$), V_{if}/V_{voxel} , V_{is}/V_{voxel} und $V_{\text{cell}}/V_{\text{voxel}}$ und die Permeabilitäten beziehungsweise Austauschkonstanten des schnell $P'_f = 2P_f/\bar{r}$ und des langsam $P'_s = 2P_s/\bar{r}$ sich anreichernden interstitiellen Volumens zu bestimmen. Durch voxelweise Addition der beiden interstitiellen Volumina V_{if}/V_{voxel} und V_{is}/V_{voxel} kann zusätzlich das gesamte interstitielle Volumen V_i/V_{voxel} ermittelt werden. Da das Zellvolumen keiner Signaländerung unterliegt, berechnet es sich folgendermaßen:

$$V_{cell}/V_{voxel} = 1 - (V_b + V_{if} + V_{is})/V_{voxel} \quad (28)$$

Als Voraussetzung, um die einzelnen Volumina (Blutvolumen, interstitielle Volumina, Zellvolumen) bestimmen zu können, muß eine deutliche Permeabilitätserhöhung für das KM vorliegen. War dies nicht der Fall, so wurden die Daten der einzelnen Pixel in den berechneten Bildern - außer für V_b/V_{voxel} und die Perfusion - gleich Null gesetzt.

Für die Berechnung der Perfusion wird normalerweise die mittlere Durchflußzeit (MTT) benutzt. Da diese hier jedoch nicht mit ausreichender Genauigkeit aus den Daten ermittelt werden konnte, wurde die Berechnung der Perfusion beziehungsweise des regionalen zerebralen Blutflusses ($rCBF$) anderweitig durchgeführt. Auf Grund der Tatsache, daß die Geschwindigkeit des Blutes in den Kapillaren gegenüber größeren Gefäßen sehr niedrig ist, folgt, daß die Ankunftszeit t_0 vorwiegend durch diese Kapillargeschwindigkeit bestimmt wird. Da die MTT ebenfalls wiederum abhängig von dem Blutfluß in den Kapillaren ist, ergibt sich somit ein Zusammenhang zwischen der Ankunftszeit t_0 und der MTT. Darauf basierend wurde der $rCBF$ nach folgender Gleichung berechnet:

$$rCBF \propto \frac{V_b}{t_0} \quad (29)$$

Der $rCBF$ wurde in willkürlichen Einheiten (wE) angegeben.

Zusammenfassend erlaubte somit die hier benutzte Methode die Berechnung der Parameterbilder des rCBV und des rCBF. Zusätzlich konnten bei gestörter BHS die Parameterbilder der beiden Permeabilitäten P'_f und P'_s , der interstitiellen Volumina V_{if}/V_{voxel} , V_{is}/V_{voxel} , V_i/V_{voxel} und des Zellvolumens (V_{cell}/V_{voxel}) bestimmt werden.

4.3.5 Meßfehler

Die durch die vorangegangene Datenanalyse erhaltenen Parameter unterlagen unterschiedlichen Meßfehlern. So bewirkten die lokalen Magnetfeldinhomogenitäten des statischen Magnetfeldes eine $T2^*$ -Änderung von Pixel zu Pixel. Diese $T2^*$ -Änderung verursachte bei der Signal-Konzentrations-Konvertierung einen relativen Fehler von ca. $\pm 10\%$. Auf Grund dieser Tatsache wurden das Blut und das interstitielle Volumen mit der gleichen relativen Genauigkeit bestimmt. Der minimale absolute Fehler betrug als Folge von statistischen Ungenauigkeiten für die einzelnen anteilmäßigen Volumina ungefähr $\pm 1\%$, für das Zellvolumen ca. $\pm 2\%$.

In der späten Phase der KM-Anreicherung wurde auf Grund der geringen KM-Konzentration das Signal des Blutkompartimentes auch durch den Fluß beeinflusst. Daraus ergab sich eine Unterschätzung des Signals, welche zu einem systematischen Fehler führte. Dieser beeinflusste vorwiegend das Signalverhalten des langsamen interstitiellen Volumens, da das Blutvolumen hauptsächlich durch das Bolussignal bestimmt wurde. Das langsame interstitielle Volumen vergrößerte sich dadurch um bis zu zwei Prozent, während sich die Permeabilität ebenfalls um zwei Prozent erhöhte.

Letztlich entstanden die größten Ungenauigkeiten durch den Vorgang des Anpassens der Parameter während der Datenanalyse. Abgeschätzt werden konnten diese durch einen Vergleich der Ergebnisse verschiedener Voxel mit der gleichen Gewebszusammensetzung. Hierbei war es einfacher, den Anteil des Blutsignals von dem des interstitiellen Volumens zu trennen, als die beiden Anteile der zwei interstitiellen Volumina (V_{if}/V_{voxel} , V_{is}/V_{voxel}) untereinander. Ein wesentlicher Grund hierfür war beispielsweise die bessere Darstellung des Bolus im Blut als im Interstitium. Für sowohl das gesamte interstitielle Volumen als auch für das Blutvolumen betrug der relative Fehler ungefähr $\pm 10\%$. Dagegen wies er schätzungsweise für jedes der beiden einzelnen interstitiellen Volumina 30% auf, was ebenfalls für die beiden Permeabilitätskonstanten (P'_f , P'_s) galt. Der relative Fehler des Zellvolumens war relativ klein und müßte, da sich dieses aus Gl. 28 (Kapitel 4.3.4) ergab, für jeden Meßwert aus den jeweiligen absoluten Fehlern der entsprechenden Volumina ermittelt werden.

Ähnliches gilt für den relativen Fehler des Blutflusses bzw. der Perfusion ($rCBF$). Dieser ergab sich aus dem vaskulären Volumen ($rCBV$) und der Genauigkeit der Bestimmung der Ankunftszeit. Die Ankunftszeit konnte bei einem Bild pro Sekunde mit ungefähr

einer Genauigkeit von 0,2 s bestimmt werden. Gleichzeitig lag die minimale Ankunftszeit bei 2 s und die effektive Ankunftszeit bei ca. 5 s. Wenn nun berücksichtigt wird, daß das Volumen bei großen Gefäßen gut bestimmt werden kann, aber die frühe Ankunftszeit relativ schlecht und im Gewebe aber das Umgekehrte gilt, so würde man einen relativen Fehler von maximal ca. 20 % für den $rCBF$ erhalten.

4.3.6 Quantitative Ermittlung der verschiedenen Tumorparameter

Die Ermittlung der einzelnen Tumorparameter - wie beispielsweise dem mittleren $rCBV$ - erfolgte mit Hilfe der erstellten morphologischen Aufnahmen. Hierfür wurde die bereits vormals erwähnte Software NIH-Image verwendet.

Anhand der nach KM-Applikation erstellten T1-gewichteten Aufnahme wurde in diese um den Tumorbereich eine „Region of interest“ (ROI) eingezeichnet. Diese wurde anschließend ortsgetreu auf die somit korrelierenden Areale der einzelnen Parameterbilder übertragen. Anschließend konnten dann mit Hilfe des Programms sowohl die jeweiligen Histogramme der einzelnen Areale ermittelt als auch Werte wie der Mittelwert bestimmt werden. Hierbei wurden zur Berechnung des mittleren $rCBV$ und des mittleren $rCBF$ jeweils alle Pixel innerhalb des Areals zur Auswertung herangezogen. Für die Bestimmung der von der Extravasation des KM abhängigen Parameter (die beiden Permeabilitäten P'_f und P'_s , die interstitiellen Volumina V_{if}/V_{voxel} , V_{is}/V_{voxel} , V_i/V_{voxel} und das Zellvolumen V_{cell}/V_{voxel}) wurden nur solche Pixel verwendet, welche auf Grund der Extravasation eine Signalanhebung zeigten. Neben den oben aufgeführten Werten wurde zusätzlich die Standardabweichung des mittleren $rCBV$ berechnet. Die einzelnen Werte der untersuchten Patienten sind in Tabelle 5 im Anhang aufgeführt. Einen zusammenfassenden Überblick, aufgeschlüsselt nach den einzelnen Tumorgruppen, liefert die ebenfalls im Anhang befindliche Tabelle 6. Zusätzlich sind in der zuletzt angeführten Tabelle die Mediane und die Mittelwerte mit deren Standardfehlern für die verschiedenen Parameter enthalten.

4.3.7 Statistische Auswertung

Für einen Vergleich der verschiedenen Tumore untereinander wurden unterschiedliche Testverfahren verwendet, die nachfolgend kurz erläutert werden sollen.

Grundlage für die verwendeten Tests bildeten die erhaltenen Mittelwerte der einzelnen Tumore der jeweiligen Gruppe. Die statistische Auswertung dieser Mittelwerte der unterschiedlichen Parameter erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Es zeigte sich bei der Analyse der Daten, daß diese größtenteils keiner Normalverteilung unterlagen. Deshalb wurden im Text zur Charakterisierung der einzelnen Tumorgruppen die Mediane (M) verwendet. Neben diesen sind gleichzeitig auch die Mittelwerte (MW) und deren Standardfehler angegeben, um einen Vergleich zu anderen Ergebnissen in der Literatur zu ermöglichen. Einen Überblick über alle Mediane und Mittelwerte beinhaltet Tabelle 6 im Anhang.

Die graphische Darstellung der einzelnen Mittelwerte der verschiedenen Tumorgruppen erfolgte mit Boxplots. Diese stellen übersichtlich Informationen wie den Median, die Verteilung der Daten, die Streuung, Ausreißer (Kreise) und Extremwerte (Sterne) dar. Der Median ist in ihnen als schwarze horizontale Linie innerhalb der Box eingezeichnet. Die Box an sich repräsentiert 50 % der untersuchten Fälle, wobei die untere und obere Boxbegrenzung das entsprechende untere bzw. obere Quartil der Verteilung veranschaulichen. Die Enden der sich an die Box anschließenden Linien zeigen das Minimum beziehungsweise Maximum an. Ausreißer sind als ein Wert definiert, der sich mindestens 1,5-3 Boxlängen von der Box entfernt befindet. Extremwerte sind hingegen mehr als 3 Boxlängen entfernt.

Für die Berechnung der Wahrscheinlichkeiten wurden auf Grund der nicht bestehenden Normalverteilung nichtparametrische Tests verwendet. Es erfolgte zuerst ein Vergleich aller Tumore innerhalb einer Tumorart, so beispielsweise aller Gliomgrade miteinander, um zu sehen, ob überhaupt ein signifikanter Unterschied zwischen diesen vorliegt. Hierfür wurde der Kruskal-Wallis-H-Test für k-unabhängige Stichproben benutzt. Die Ergebnisse befinden sich als Übersicht in Tabelle 7 (s. Anhang). Traten signifikante Unterschiede auf, so wurde als nächstes für einen Vergleich zweier (Tumorunter-) Gruppen miteinander der Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben (s.

Tabelle 8 im Anhang) angewandt. Wegen der vorhandenen ungleichen Gruppengröße der einzelnen Tumorgruppen zueinander wurde exakt signifikant gerechnet. Auf Grund des hierarchischen Vorgehens wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5 \%$ auf eine weitere α -Adjustierung der Post-hoc-Tests verzichtet.

Auftretende Korrelationen zwischen zwei bestimmten Parametern wurden mit dem Spearmanschen Rangkorrelationskoeffizienten beschrieben. Dieser kann bei den vorliegenden, nicht normalverteilten ordinal skalierten Daten benutzt werden.

5 ERGEBNISSE

5.1 Visuelle Darstellung der bestimmten Parameter

5.1.1 Vorbemerkungen

Die Darstellung der verschiedenen untersuchten Tumore erfolgt jeweils zuerst anhand der konventionellen MRT-Aufnahmen. Daran anschließend wird auf die entsprechenden, mittels der dynamischen MRT erhaltenen Parameterbilder eingegangen. Zuerst wird in diesem Kapitel jedoch zu einigen allgemeinen Aussagen bestimmter Parameter und deren Bilder Stellung genommen.

Eine allgemeine Voraussetzung für die Bestimmung des interstitiellen Volumens, des Zellvolumens und der Permeabilität im Gehirn war, daß eine BHS-Störung vorlag und somit KM extravasieren konnte.

Unter dieser Voraussetzung konnten im Falle des interstitiellen Volumens je ein Parameterbild für das langsam anreichernde (V_{is}) und eines für das schnell anreichernde (V_{if}) interstitielle Volumen berechnet werden. So erkennt man anhand eines Beispiels eines Grad-IV-Glioms (Patient 36, s. Tabelle 4 im Anhang und Kapitel 5.1.2.4) lediglich eine leichte Erhöhung des schnellen interstitiellen Volumens (V_{if} = 6–20 %), währenddessen das langsame interstitielle Volumen deutlich erhöht ist (V_{is} = 20–50 % und mehr; s. Abbildung 12).

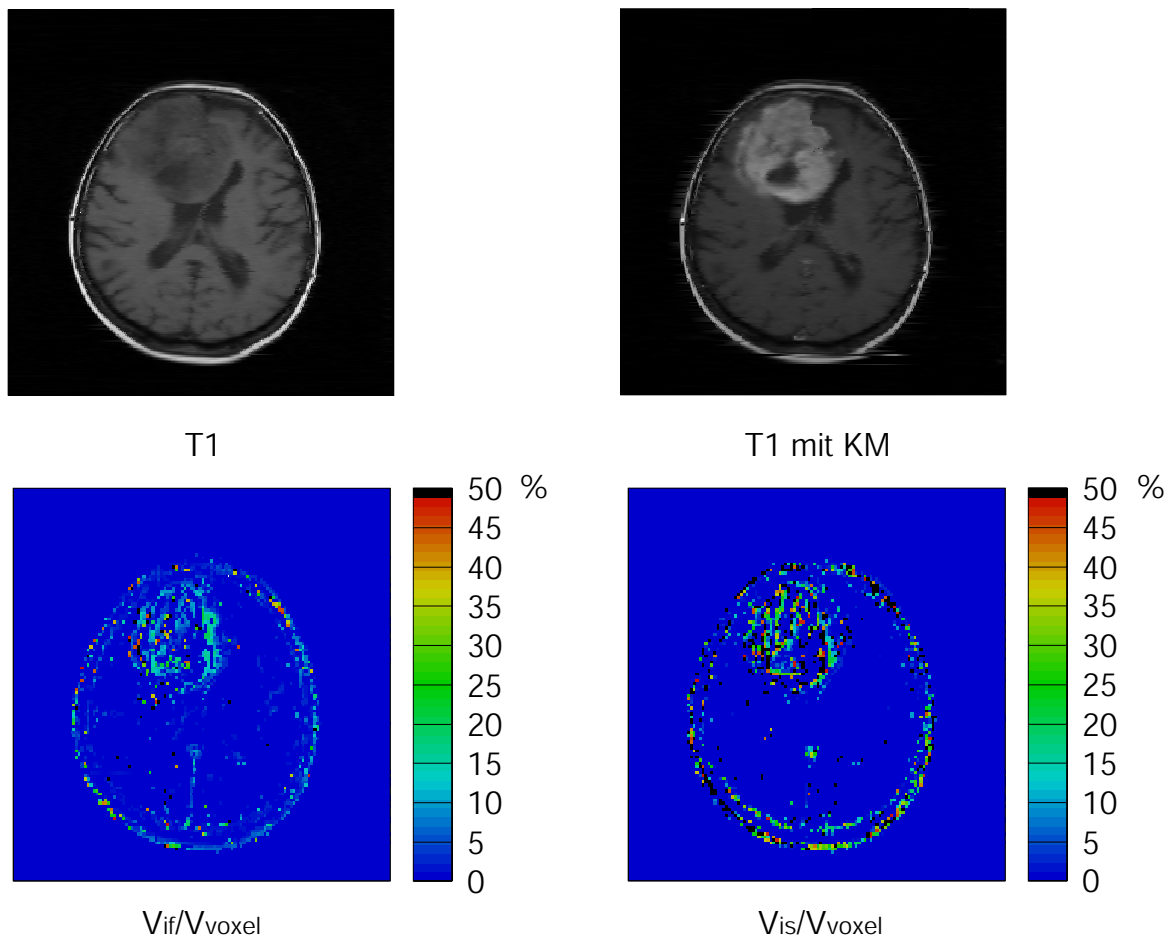


Abbildung 12: Darstellung des schnellen und des langsamen Anteils des interstitiellen Volumens eines Patienten (Patient 36, s. Tabelle 4 im Anhang) mit Glioblastom

Zur Orientierung ist in der Abbildung ebenfalls die native T1-Aufnahme und die Aufnahme nach KM-Applikation enthalten.

Das beschriebene Verhalten des hier angeführten Beispiels kann einen Hinweis auf eine beginnende Nekrose liefern. Gleichzeitig würde es erklären, warum in hochgradigen Tumoren, welche nekrotische Areale beinhalten, die langsame Signalanreicherung vorwiegend am Rand der Nekrose auftritt. Obwohl durch das große interstitielle Volumen eine starke Signalanreicherung möglich wäre, ist die KM-Konzentration im Interstitium im Vergleich zu der im Blut in den ersten Minuten nach KM-Applikation, bedingt durch den geringen KM-Eintritt, weitaus niedriger. Der wesentliche Grund hierfür liegt darin, daß in diesem Bereich die Vaskularisation im Vergleich zu weiter außen gelegenen Arealen herabgesetzt ist. Da, wie vorangehend bereits erwähnt, die Fehler der einzelnen interstitiellen Volumina gegenüber dem Gesamtvolumen ($V_{if} + V_{is}$) ziemlich groß waren und die beiden einzelnen Teilvolumina

auch keine wesentlichen zusätzlichen Aussagen liefern, wird bei den folgenden Darstellungen nur noch auf das gesamte interstitielle Volumen (V_i) eingegangen. Mit Hilfe von sowohl diesem interstitiellen Volumen als auch dem berechneten Zellvolumen [(V_{cell}) , (s. Gl. 28)] können letztlich gemeinsam Aussagen über die Entstehung beziehungsweise die Existenz von beispielsweise nekrotischen Bereichen gemacht werden.

Beim Vorhandensein einer BHS-Störung konnten neben den bisher aufgeführten Parametern weiterhin noch die Permeabilitäten (P'_f , P'_s) berechnet werden.

Die Parameterbilder dieser beiden Permeabilitätskonstanten (s. Abbildung 13, ebenfalls von Patient 36) unterscheiden sich bei dem Vergleich von Tumorgewebe mit dem normalen Muskelgewebe außerhalb des Gehirns nicht deutlich voneinander.

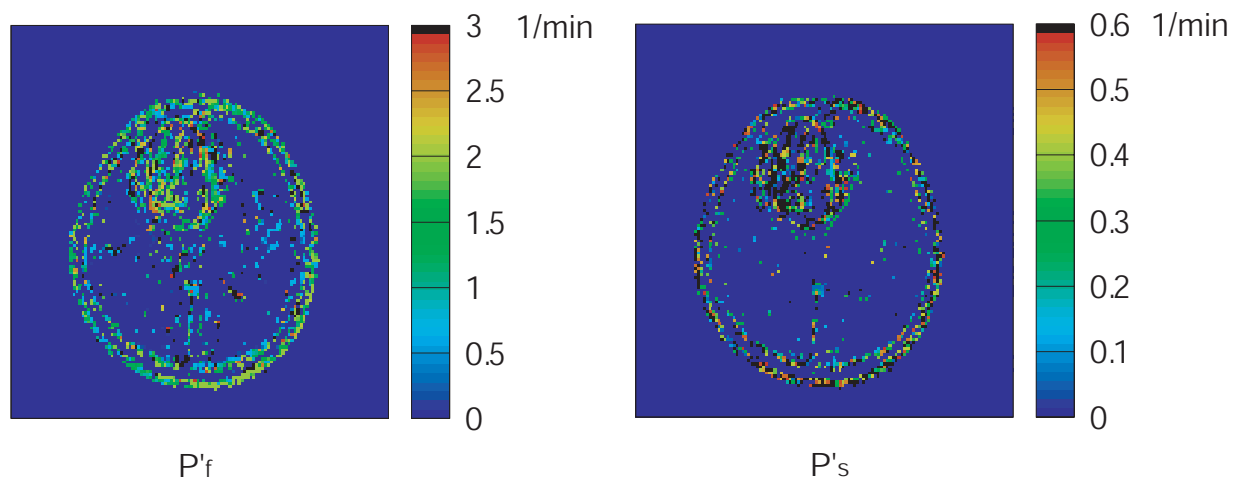


Abbildung 13: Darstellung der beiden Permeabilitätskonstanten P'_f und P'_s eines Patienten (Patient 36, s. Tabelle 4 im Anhang) mit Glioblastom

Bei den hier in Abbildung 13 beispielhaft gezeigten Bildern erkennt man, daß schon allein auf Grund des niedrigen Wertebereichs und des noch hinzukommenden Fehlers (s. oben) eine visuelle Betrachtung der Permeabilitäten wenig sinnvoll ist. Darum wird im folgenden bei der Parameterbilderdarstellung ebenfalls auf diese verzichtet.

5.1.2 Darstellung verschiedener Tumorarten

5.1.2.1 Gliome mit WHO-Grad II

Insgesamt wurden acht Astrozytome und ein Oligodendrogliom mit WHO-Grad II untersucht. Sowohl die niedriggradigen Astrozytome als auch das niedriggradige Oligodendrogliom waren oberflächennah lokalisiert. Die Altersspanne der untersuchten Patienten lag zwischen 20 und 64 Jahren. Stellvertretend wird hier ein Patient mit Astrozytom (Patient 3, s. im Anhang Tabelle 4) gezeigt.

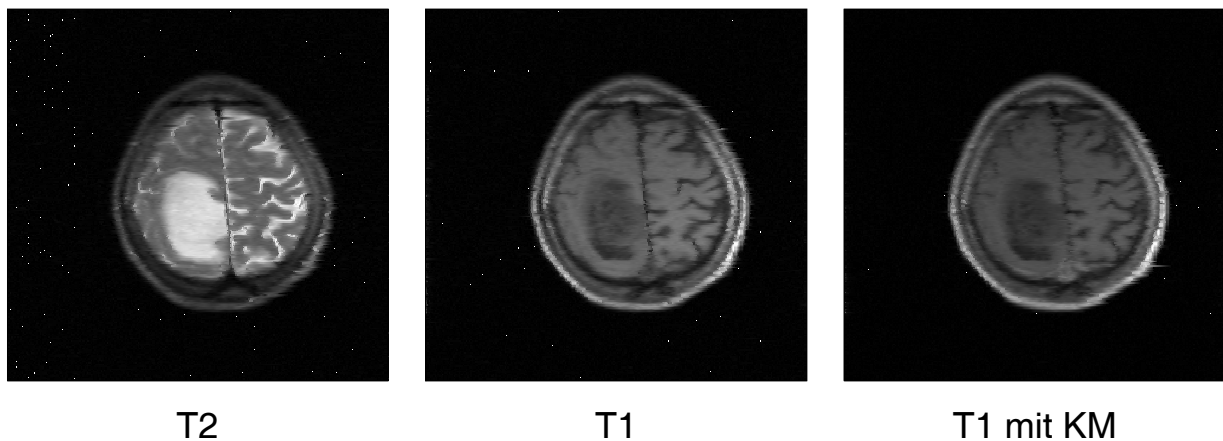


Abbildung 14: Morphologische Aufnahmen eines Patienten (Patient 3, s. im Anhang Tabelle 4) mit Astrozytom WHO-Grad II

Das in Abbildung 14 gezeigte Grad-II-Astrozytom stellt sich nahezu in jeder Aufnahme homogen dar. In der T1-Wichtung erscheint es vorwiegend hypointens. Nach KM-Applikation ist in den T1-gewichteten Aufnahmen keine KM-Anreicherung zu sehen. Im Vergleich zu dem hier abgebildeten Beispiel wiesen teilweise Astrozytom-Grad-II-Rezidive (Patient 8) und der Patient mit dem Oligodendrogliom (Patient 6) leichte KM-Anreicherungen auf. In der T2-Wichtung stellten sich die untersuchten Grad-II-Tumore bis auf wenige Fälle homogen hyperintens dar. Anzeichen für größere Ödeme oder nekrotische Areale, gerade auch bei Betrachtung der Rezidive, gab es nicht.

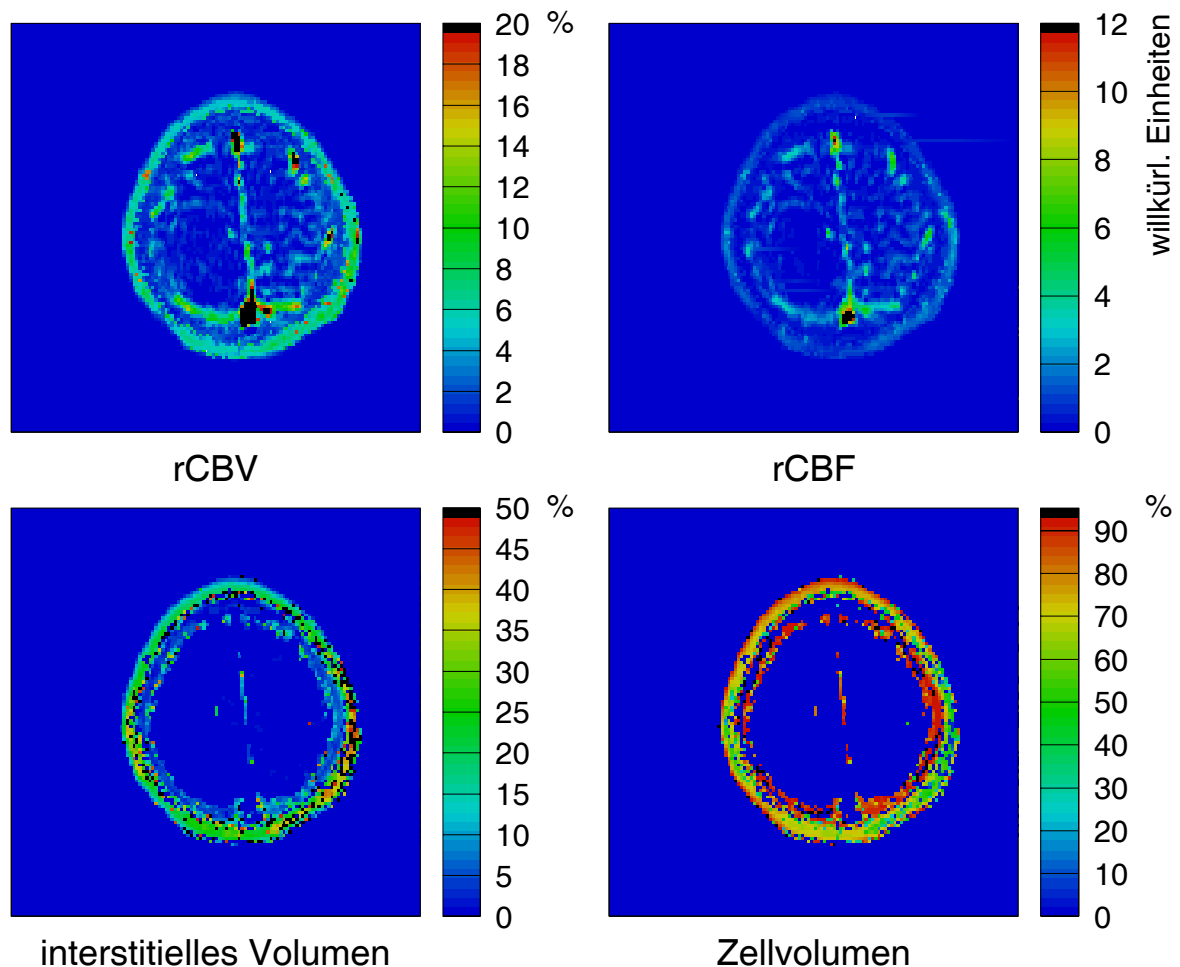


Abbildung 15: Dynamische Parameterbilder des *rCBV*, *rCBF*, interstitiellen Volumens und des Zellvolumens des aus Abbildung 14 bekannten Patienten mit Astrozytom Grad II

Anhand der dynamischen Auswertung (s. Abbildung 15) kann man erkennen, daß das vaskuläre Volumen (*rCBV*) von Grad-II-Tumoren weitgehend gleichmäßig relativ niedrige Werte ($V_b = 1-4 \%$) aufweist, die ungefähr in dem Wertebereich der gesunden weißen Hirnsubstanz liegen. Ähnliches gilt auch für den Blutfluß (*rCBF*), der ebenfalls gegenüber dem restlichen Hirngewebe erniedrigt ist ($rCBF = 0,5-2$ willkür. Einheiten). Da diese Tumore - wie auch hier dargestellt (s. Abbildung 15) - größtenteils auf Grund einer noch intakten BHS kein KM extravasieren, ist es somit auch nicht möglich, entsprechende Aussagen über das interstitielle Volumen und das Zellvolumen zu machen.

Die hier beschriebenen Verhältnisse für die morphologische Darstellung und die Parameterdarstellung fanden sich auch bei dem Patienten mit Astrozytom Grad I

(Patient 2). Während die Parameterdarstellung des Patienten mit dem Grad-II-Oligodendrogliom noch der hier beschriebenen ähnelte, stellten sich hingegen die Grad-II-Rezidive teilweise ähnlich zu den Grad-III-Tumoren dar.

5.1.2.2 Gliome mit WHO-Grad III

Die untersuchten Grad-III-Tumore unterteilten sich in sechs anaplastische Astrozytome, zwei anaplastische Oligoastrozytome und zwei anaplastische Oligodendrogliome. Ähnlich den zuvor beschriebenen Grad-II-Tumoren waren auch sie meist oberflächennah lokalisiert und traten zwischen dem 11. und 58. Lebensjahr auf. Die Darstellung von Grad-III-Tumoren wird hier anhand eines Patienten mit einem anaplastischem Oligoastrozytom (Patient 12, s. Tabelle 4 im Anhang) gezeigt.

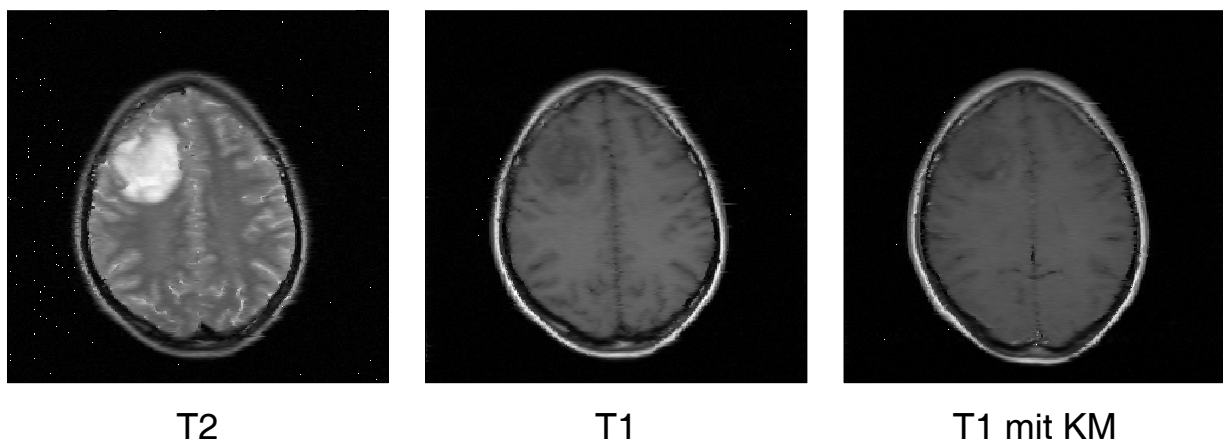


Abbildung 16: Morphologische Aufnahmen eines Patienten (Patient 12, s. Tabelle 4 im Anhang) mit anaplastischem Oligoastrozytom WHO-Grad III

Neben den beiden untersuchten anaplastischen Oligoastrozytomen zeigten auch hauptsächlich die anaplastischen Astrozytome - wie in Abbildung 16 dargestellt - sowohl in der T1- als auch in der T2-Wichtung eine leicht inhomogene bis homogene Signalintensitätsverteilung. In den T1-Aufnahmen stellten sich die Tumore meistens iso- bis leicht hypointens dar, was eine Abgrenzung der Tumorgrenze im Verhältnis gegenüber den Grad-II-Tumoren in diesen Aufnahmen erschwerte. Nach erfolgter KM-

Applikation zeigte sich in vier von zehn Fällen eine KM-Anreicherung. In der T2-Wichtung erschienen die Tumore meist homogen hyperintens. Vereinzelt waren zentral stärkere Hyperintensitäten vorhanden. Weiterhin konnten in wenigen Fällen leichte perifokale Ödeme beobachtet werden. Die beiden untersuchten Oligodendrogliome stellten sich unterschiedlich dar: Das Oligodendrogliom des einen Patienten (Patient 21) wies trotz primär aufgetretenen Tumors in der T1-Aufnahme nach KM-Gabe eine deutliche Extravasation auf. In den Parameterbildern zeigten sich ferner Hinweise auf Nekrosen. Für den zweiten Patienten (Patient 19) galt hingegen ähnliches wie für die zuvor beschriebenen anderen Grad-III-Tumore.

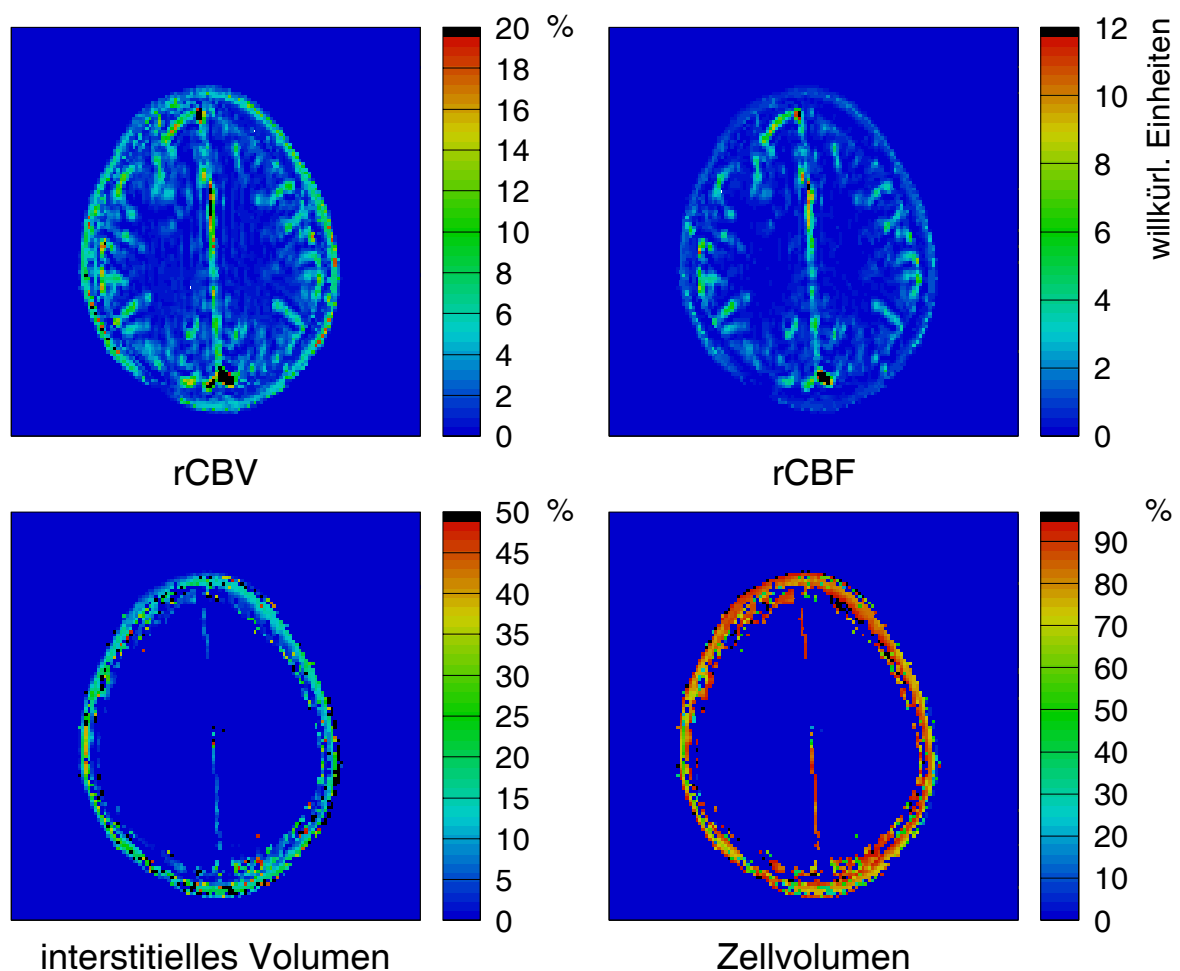


Abbildung 17: Dynamische Parameterbilder des *rCBV*, *rCBF*, interstitiellen Volumens und des Zellvolumens des aus Abbildung 16 bekannten Patienten mit Astrozytom Grad III

Entgegen den Erwartungen zeigte sich sowohl für die Oligoastrozytome als auch für einen Teil der anaplastischen Astrozytome - ähnlich wie auch hier im abgebildeten Beispiel (s. Abbildung 17) -, daß die BHS vorwiegend intakt war. Somit sind auch bei diesen Tumoren wie bei den Grad-II-Tumoren keine Aussagen über das interstitielle Volumen und das Zellvolumen möglich. Verglichen mit dem $rCBV$ der Grad-II-Tumore stellt sich das vaskuläre Volumen der Grad-III-Tumore mehr heterogen dar. So existieren neben einigen niedrig vaskularisierten Tumorarealen ($rCBV \leq 2 \%$) auch Bereiche, die von der Vaskularisation her sich ähnlich zu der der Hirnrinde darstellen ($rCBV \geq 6 \%$ bis zu 10%). Die Perfusion der Tumore verhielt sich wiederum analog zu der Vaskularisation. So gab es neben niedrig- auch hochperfundierte Bereiche ($rCBF = 1-4$ willkür. Einheiten), die von den Perfusionswerten im gleichen Bereich wie die graue beziehungsweise weiße Hirnsubstanz lagen.

5.1.2.3 Gliomrezidiv mit WHO-Grad III

Die Gruppe der Grad-III-Tumore verhielt sich in der Darstellung der einzelnen Tumore und Tumortypen teilweise unterschiedlich. Für einige der anaplastischen Astrozytome, wie die Rezidive und das primäre anaplastische Oligodendrogliom des zuvor erwähnten Patienten 21, traf die vorangegangene Beschreibung in Kapitel 5.1.2.2 nur in einigen Punkten zu. Deswegen sollen nachfolgend - anhand eines Astrozytomrezidivs (Patient 14, s. Tabelle 4 im Anhang) - diese Unterschiede verdeutlicht werden. Die letzte Behandlung des Patienten bestand aus einer kombinierten Radio- und Chemotherapie und lag zwei Jahre zurück.

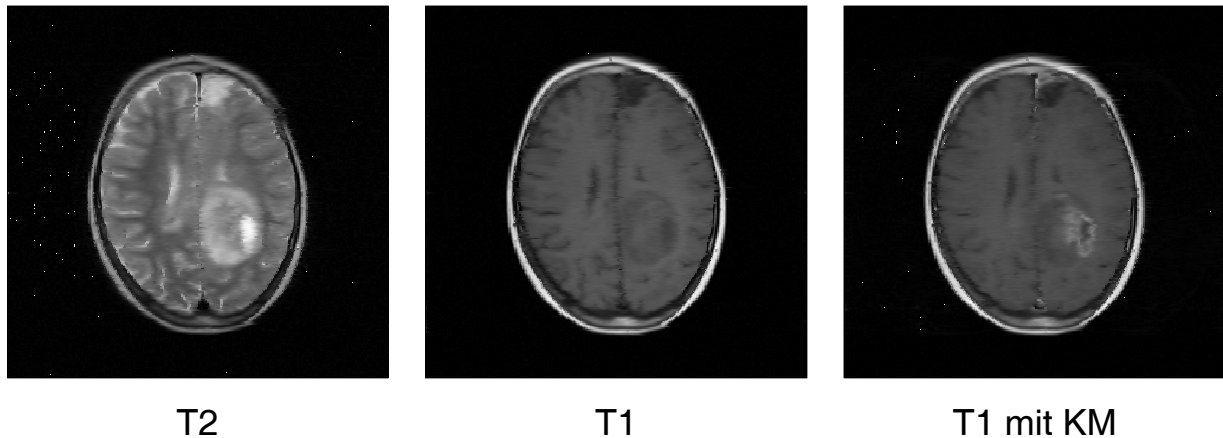


Abbildung 18: Morphologische Aufnahmen eines Patienten (Patient 14, s. Tabelle 4 im Anhang) mit einem Rezidiv eines Astrozytoms WHO-Grad III

Das hier vorliegende stellvertretende Beispiel (s. Abbildung 18) zeigt in den T1-gewichteten Aufnahmen und besonders deutlich in der T2-gewichteten Aufnahme einen inhomogenen Tumorbereich. Dieser stellt sich in der T1-Wichtung iso- bis hypointens dar. Nach KM-Gabe zeigt der Tumor eine irreguläre Anreicherung. In der T2-Wichtung sieht man eine in der Peripherie liegende deutliche Hyperintensität, währenddessen sich der Randbereich iso- bis hyperintens und das Zentrum des Tumors leicht hypointens darstellt. In Kombination mit den anderen Aufnahmen spricht die vorhandene hyperintense Darstellung für eine zystische Läsion. Der isointense Randbereich kennzeichnet ein Ödem. Sowohl anhand der nativen als auch anhand der nach KM-Gabe erstellten Aufnahmen kann man erkennen, daß eine eindeutige Abgrenzbarkeit zu gesundem umgebenden Hirngewebe nicht sicher möglich ist. Raumforderungseffekte sind hier in Form einer Kompression des ipsilateral liegenden Seitenventrikels sichtbar. Eine entsprechende Mittellinienverschiebung findet nur in einem sehr geringen Maße statt.

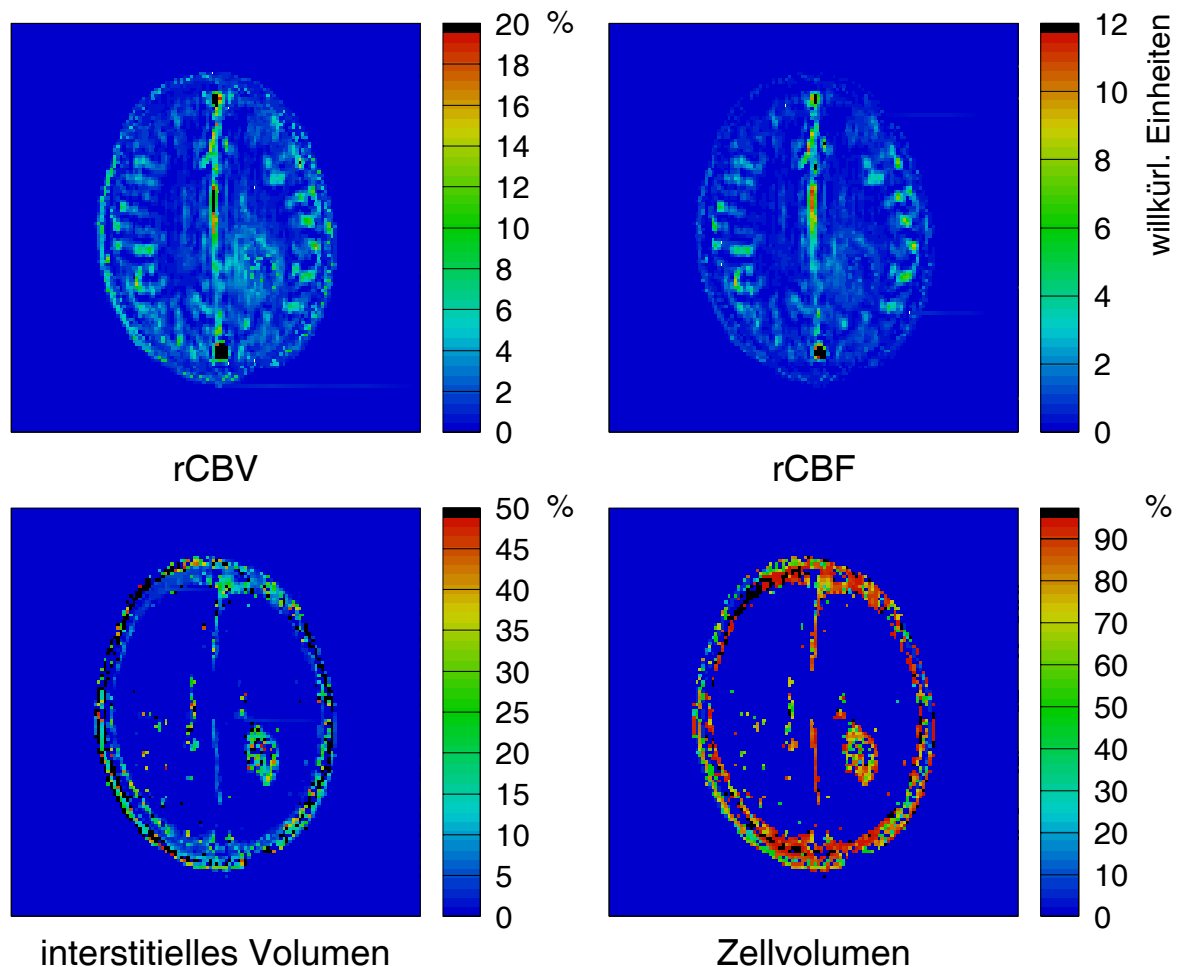


Abbildung 19: Dynamische Parameterbilder des aus Abbildung 18 bekannten Patienten mit einem Rezidiv eines Astrozytoms Grad III

Die Darstellung des Tumorbereichs in Abbildung 19 im Vergleich zu Abbildung 17 (Kapitel 5.1.2.2) bezüglich der Vaskularisationsverteilung (*rCBV*) und der Perfusion (*rCBF*) liefert ein eher homogenes Bild. Weiterhin erkennt man hier, daß das *rCBV* genauso wie der *rCBF* des Tumors durchschnittlich höhere Werte aufweisen ($rCBV \geq 4$ % bis zu 10 %, $rCBF \geq 2-4$ willkür. Einheiten). Diese liegen, bezogen auf das *rCBV*, im gleichen Bereich wie die der Hirnrinde. Bei Betrachtung des *rCBF* hingegen sind sie nur geringfügig, dafür allerdings gleichmäßig erhöht. Durch die vorhandene BHS-Störung kann man anhand der berechneten Parameterbilder des interstitiellen Volumens und des Zellvolumens Veränderungen im Bereich des in Abbildung 18 KM-anreichernden Tumorareals erkennen. Man sieht vorwiegend in der Peripherie des Tumorbereiches, daß dort das interstitielle Volumen erhöht ($V_i \geq 15$ %, mit Werten bis über 50 %) und

das Zellvolumen im Vergleich zum normalen vitalen Gewebe ($V_{cell} = 80-90 \%$) erniedrigt ($V_{cell} = 20-90 \%$) ist. Ausgeprägt starke Veränderungen dieser Parameter fallen im Tumorzentrum auf. Auf Grund des Verhaltens dieser beiden Parameter kann man darauf rückschließen, daß sich zentral Nekrosen befinden, die von sich entwickelnden peripheren nekrotischen Arealen umgeben sind. Berücksichtigt man die vorangegangenen erwähnten Therapien, wäre anstelle der zentralen Nekrose auch eine Tumorköhle denkbar.

5.1.2.4 Gliome mit WHO-Grad IV

Die größte Gruppe innerhalb der untersuchten Patienten mit Gliomen bildeten die Gliome mit Grad IV. Sie waren jeweils diffus im Gehirn verteilt und traten bis auf wenige Ausnahmen eher im höherem Lebensalter auf. Exemplarisch wird hier Patient 36 (s. Tabelle 4 im Anhang) gezeigt.

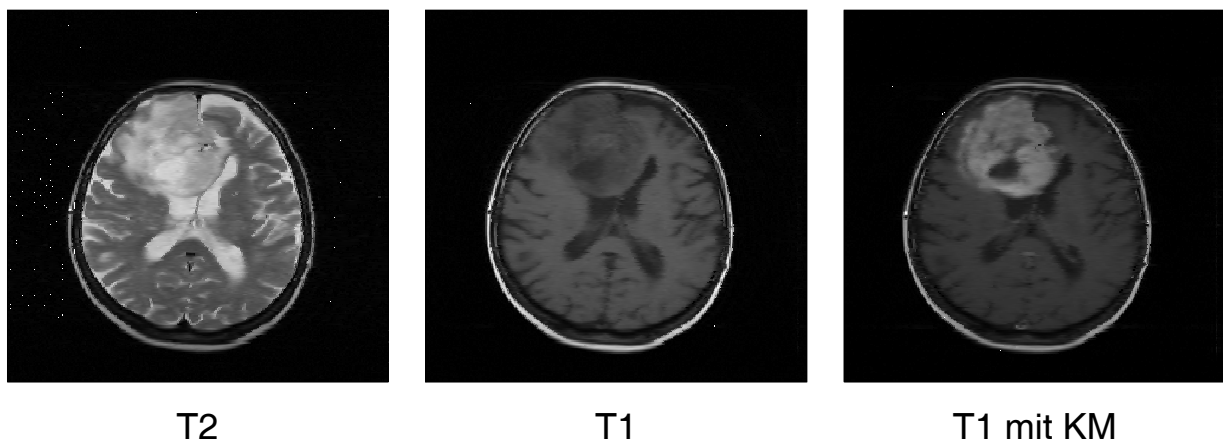


Abbildung 20: Morphologische Aufnahmen eines Patienten (Patient 36, s. Tabelle 4 im Anhang) mit einem Glioblastom

In allen hier in Abbildung 20 dargestellten Aufnahmen zeigt sich der Tumor stark inhomogen, teilweise girlandenförmig und mit irregulären nodulären Auftreibungen. In der T1-Wichtung weist er iso- bis hypointense Bereiche auf, wohingegen er in T2-gewichteten Aufnahmen sich iso- bis hauptsächlich stark hyperintens darstellt. Die zuletzt beschriebenen Hyperintensitäten befinden sich hauptsächlich zentral, aber auch

peripher und lassen nekrotische Areale und perifokale Ödeme vermuten. Gegenüber dem vorhandenen Ödem sind die eigentlichen Tumorgrenzen nicht abgrenzbar. Nach KM-Applikation zeigt sich der Tumor in einem unruhigen Bild und stark anreichernd. Wie auch im hier gezeigten Beispiel konnte stets eine starke Massenschiebung gesehen werden. Diese stellt sich zum einen in Form einer starken Mittellinienverschiebung und zum anderen sowohl in einer Kompression des ipsilateralen als auch des kontralateralen Seitenventrikels dar.

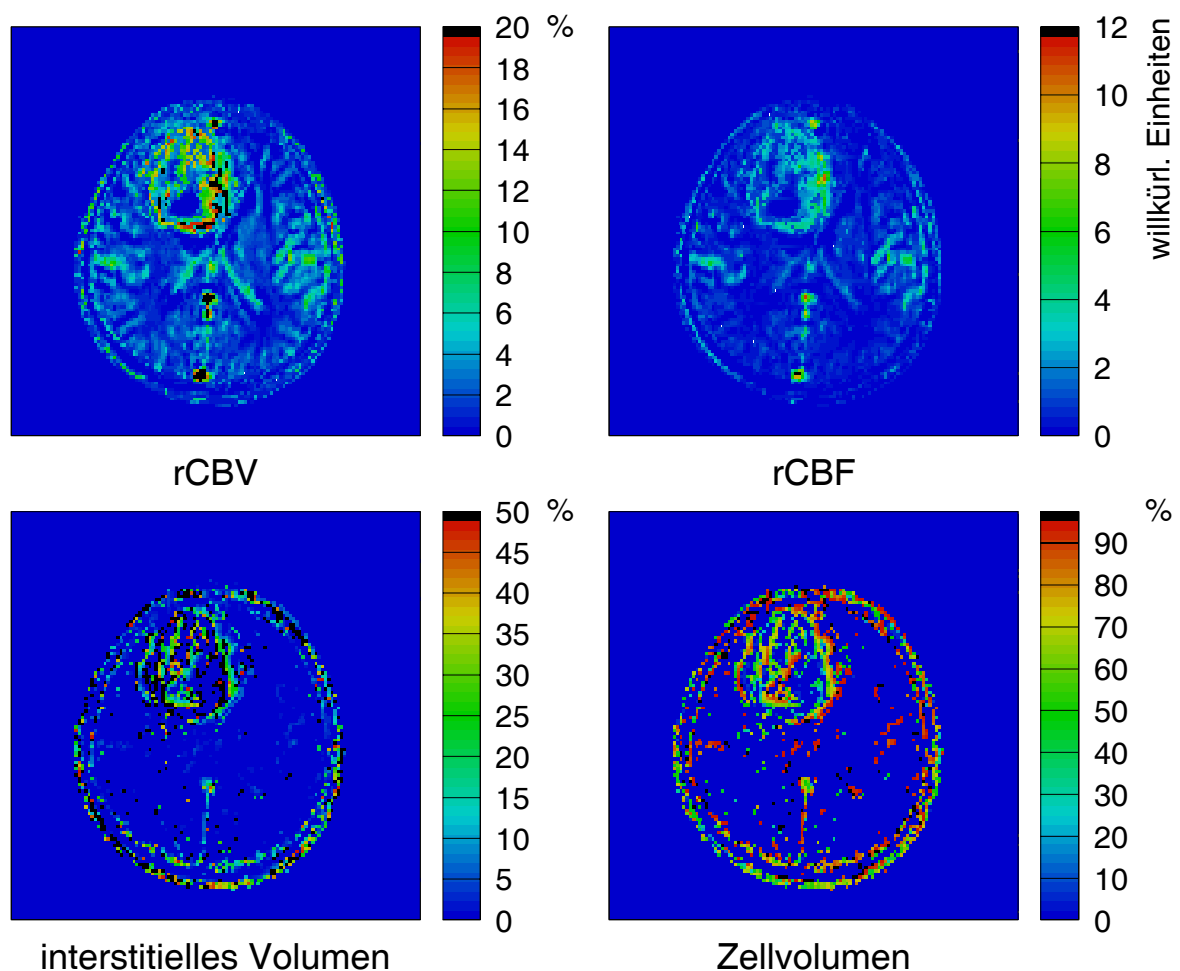


Abbildung 21: Dynamische Parameterbilder des aus Abbildung 20 bekannten Patienten mit Glioblastom

Das sich bereits in den morphologischen Aufnahmen darstellende inhomogene Bild der Glioblastome zeigt sich auch in den Parameterbildern (s. Abbildung 21). Hier weisen die Glioblastome eine deutlich höhere Vaskularisation als jegliche andere vorhergehend beschriebene Tumore auf. Diese erhöhte Vaskularisation ist meist in den

Randbereichen lokalisiert. Die Werte des $rCBV$ liegen durchschnittlich bei 7 %, wobei in bestimmten Regionen auch Werte von über 15 % erreicht werden. Gleiches gilt auch für die Perfusion ($rCBF \geq 4$ willkür. Einheiten), deren Werte teilweise sogar den Wertebereich, in dem sich die Hirnrinde darstellt, übertreffen. Ferner weisen Glioblastome ein erhöhtes interstitielles Volumen ($V_i = 10$ bis über 50 %) und ein erniedrigtes Zellvolumen (V_{cell} vorwiegend kleiner als 65 %) auf. Diese Erhöhungen beziehungsweise Erniedrigungen befinden sich immer nur im Tumorzentrum um die eigentlichen nekrotischen Bereiche herum. Die hier beschriebene Darstellung dieser beiden Parameter ähnelt denen in Abbildung 19 aus Kapitel 5.1.2.3. Da die Nekrosen an sich nicht KM anreichern, wird in diesem Bereich das interstitielle Volumen und auch das Zellvolumen gleich Null gesetzt, was sich in den Abbildungen entsprechend blau darstellt.

Die hier beschriebene Darstellung der Grad-IV-Gliome entspricht auch der für die beiden untersuchten und histologisch als Grad III-IV eingestuften Tumore der Patienten 22 und 23.

5.1.2.5 Lymphome

Im allgemeinen befinden sich Lymphome vorwiegend supratentoriell im Bereich der Stammganglien und des Balkens. Im Rahmen der in dieser Arbeit untersuchten drei Patienten mit Lymphomen wies lediglich das Lymphom eines Patienten (Patient 46) eine infratentorielle Lage auf. Bei allen Lymphomen handelte es sich um Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphome. Anhand des Lymphoms von Patient 44 (s. Tabelle 4 im Anhang) sollen beispielhaft die charakteristischen Merkmale dieses Tumortyps beschrieben werden.

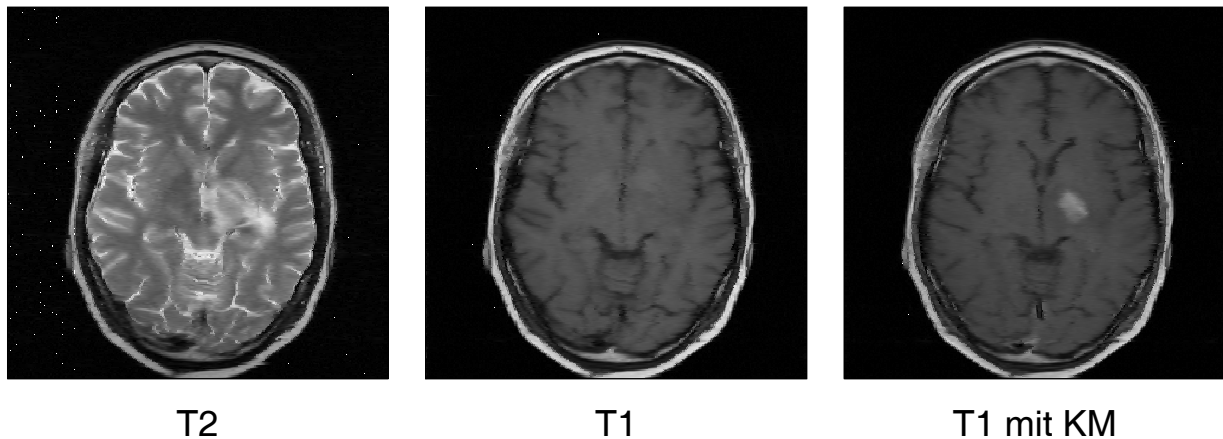


Abbildung 22: Morphologische Aufnahmen eines Patienten (Patient 44, s. Tabelle 4 im Anhang) mit einem Lymphom

Lymphome, wie hier in Abbildung 22 gezeigt, stellten sich in der T1-Wichtung nahezu homogen hypointens bis teilweise leicht isointens dar. Nach KM-Applikation konnte stets eine starke, größtenteils homogene KM-Anreicherung beobachtet werden. In den Aufnahmen mit T2-Wichtung wiesen sie ein hyperintenses Bild mit ebenfalls hyperintensem Randwall auf. Diese das Lymphom umgebende hyperintense Zone zeigt das perifokalgelegene Ödem. Auf Grund dieser genannten Merkmale ist eine Unterscheidung vor allem gegenüber Metastasen schwierig.

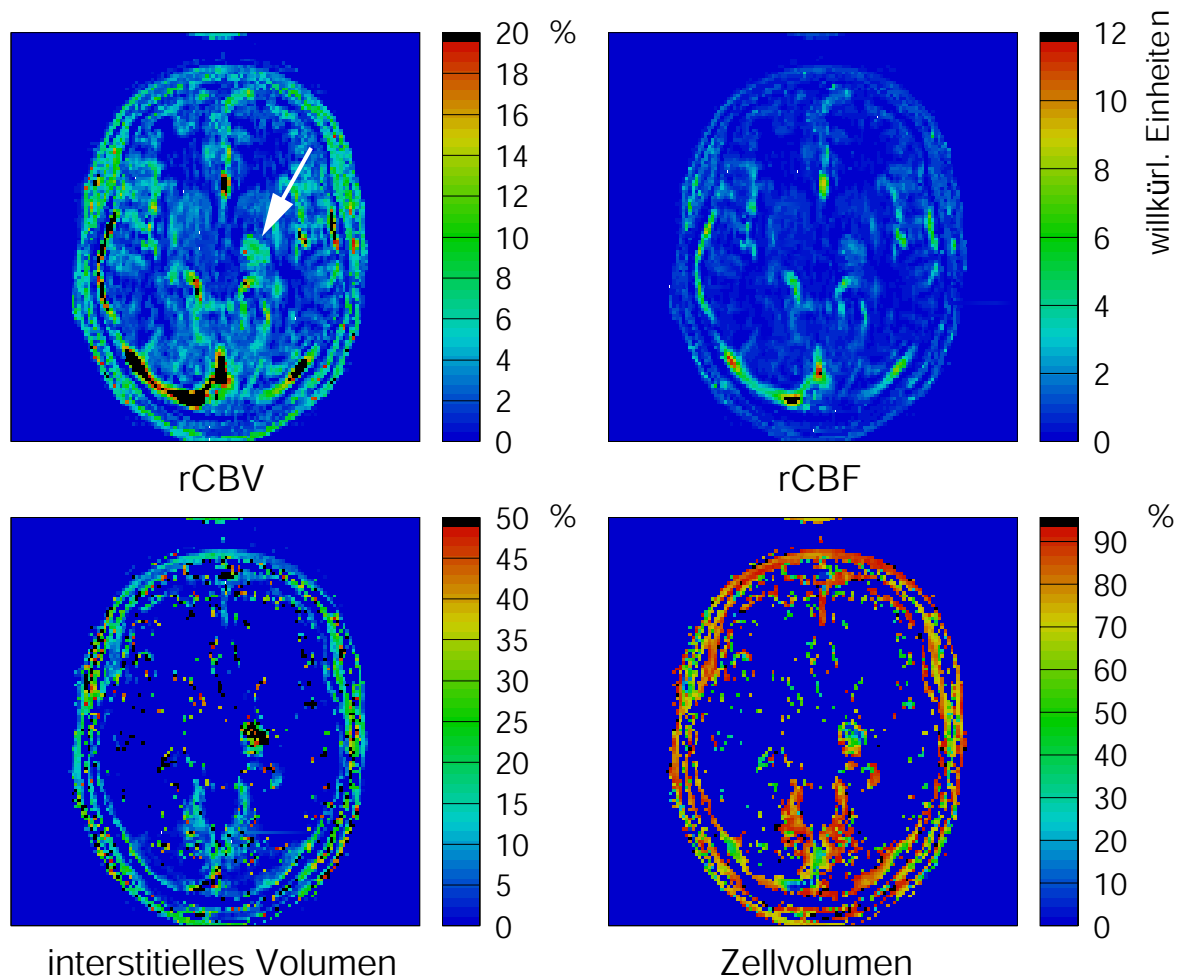


Abbildung 23: Parameterbilder des aus Abbildung 22 bekannten Patienten mit Lymphom (weißer Pfeil)

Bei einem Vergleich der Parameterbilder des Lymphoms (s. Abbildung 23) zu denen eines Glioblastoms (s. Abbildung 21, Kapitel 5.1.2.4) ist erkennbar, daß das Lymphom in diesen im allgemeinen ein wesentlich homogeneres Erscheinungsbild hat. Obwohl auch bei den Lymphomen das *rCBV* (5-10 %) des Tumors gegenüber dem gesunden Hirngewebe erhöht ist, befindet sich die Vaskularisation bei weitem nicht in den Bereichen, wie sie bei Glioblastomen vorkommen. Die Betrachtung der Perfusion (*rCBF* = 1-3 willkür. Einheiten) zeigt, daß diese im Verhältnis zum restlichen Gehirn nicht signifikant erhöht ist. Dies wiederum ähnelt der Darstellung eines Gliom-Grad-III-Rezidivs (s. Abbildung 19, Kapitel 5.1.2.3). Weiterhin weisen Lymphome über einen weiten Bereich einen Anstieg des interstitiellen Volumens und einen Abfall des Zellvolumens auf. Glioblastome hingegen zeigten solche Erhöhungen beziehungsweise

Abfälle nur um den Bereich von nekrotischen Arealen herum, was zu einem inhomogeneren Bild führte.

5.1.2.6 Meningeome

Allgemein machen Meningeome ungefähr 20 % aller Hirntumore aus. Die in dieser Studie untersuchten Patienten waren zwischen 40 und 79 Jahre alt, und die Tumore befanden sich vorwiegend im Bereich der Konvexitäten, der Falx und zu einem geringen Teil auch in der Nähe der Keilbeinflügel. Stellvertretend für die Gruppe der Meningeome wird hier Patient 48 (s. Tabelle 4, Anhang) mit einem meningoethelialen Felsenbeinmeningeom bei Zustand nach zwei unvollständigen, vor zwei Jahren durchgeführten Teilresektionen gezeigt.

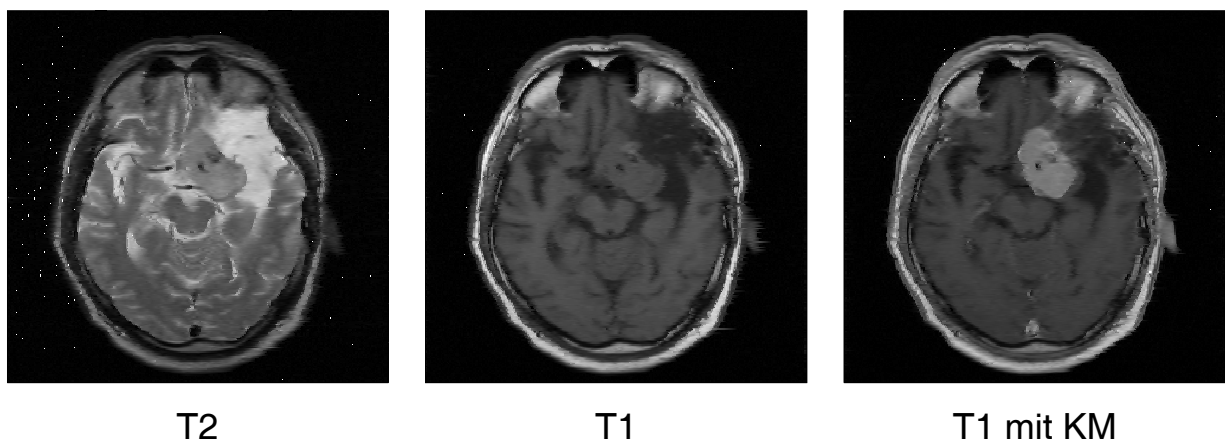


Abbildung 24: Morphologische Aufnahmen eines Patienten (Patient 48, s. Tabelle 4 im Anhang) mit einem Meningeom und links temporal gelegenem Operationsdefekt

So wie das in Abbildung 24 gezeigte Beispiel eines Meningeoms stellten sich diese in der T1-Wichtung vorwiegend homogen isointens dar. Nach Gabe des KM reicherten sie dieses stark und gleichmäßig an, wodurch sie sich somit gut vom umgebenden Gewebe abgrenzten. In T2-gewichteten Aufnahmen erschienen sie iso- bis mäßig hyperintens. Die sich in diesem Fall in der gleichen Aufnahme befindlichen links temporal

darstellenden starken Hyperintensitäten zeigen durch die Operation bedingte Defekte. Der Tumor ummauert hier die Arteria carotis und die linke Arteria cerebri media. Ödeme traten allgemein bei den untersuchten Patienten, wenn überhaupt, nur mit einer sehr geringen Ausdehnung auf.

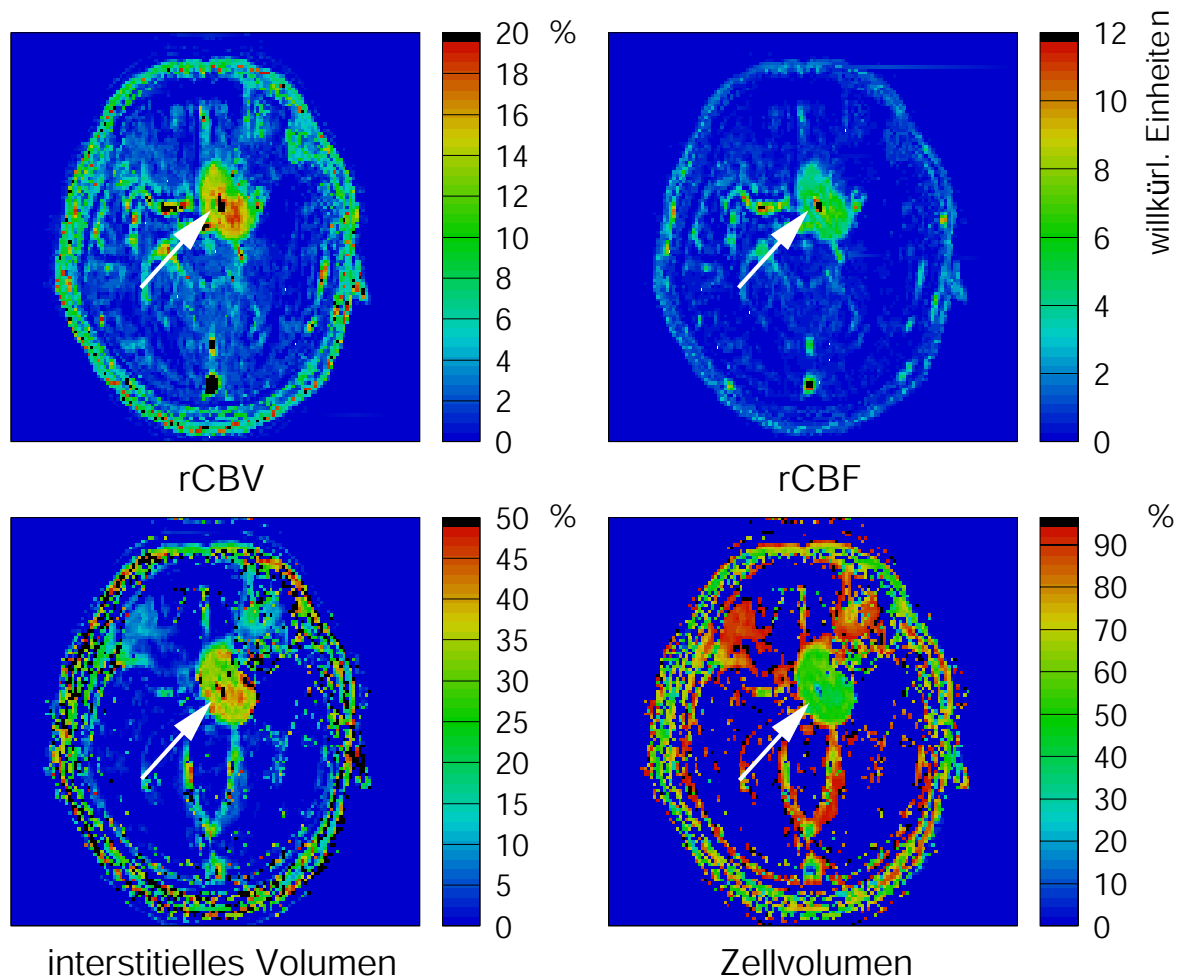


Abbildung 25: Parameterbilder des aus Abbildung 24 bekannten Patienten mit Meningeom

Die punktförmige zentral im Tumor gelegene starke Erhöhung (weiße Pfeile) des *rCBV*, des *rCBF* und des interstitiellen Volumens beziehungsweise Erniedrigung des Zellvolumens wird durch die umschlossene(n) Arterie(n) verursacht.

Meningeome - wie auch das aus Abbildung 25 - wiesen alle eine starke Vaskularisation auf ($rCBV \geq 8 \%$). Diese war besonders im Tumorzentrum erhöht. Im Parameterbild für die Perfusion existieren Tumorbereiche, in denen eine Erhöhung dieses Parameters im Mittel um drei bis acht willkürliche Einheiten besteht, was teilweise selbst die Perfusion der Glioblastome übertrifft. Ein sichtbarer Unterschied zwischen den einzelnen

verschieden perfundierten kleineren Arealen ist auf Grund der Farbskalierung nicht erkennbar. Das Zellvolumen stellt sich ähnlich homogen dar wie die Perfusion des Tumors. Es ist durchschnittlich auf 35-65 % verringert. Erst durch Betrachtung des sich auf Grund der Farbkodierung besser darstellenden interstitiellen Volumens kann man gerade im Tumorzentrum bei diesem eine Erhöhung erkennen, welche auf verstärkt auftretende nekrotische Bereiche hinweisen kann. Bei der gesamten Betrachtung des Tumors müssen jedoch auch die von diesem eingeschlossenen Arterien (weißer Pfeil) berücksichtigt werden, um nicht diese mit entsprechenden nekrotischen Arealen zu verwechseln. Insgesamt fiel dennoch bei den Meningeomen auf, daß Areale mit einer Erhöhung des interstitiellen Volumens gleichzeitig auch eine erhöhte Vaskularisation und teilweise auch Perfusion aufwiesen. Gegensätzlich hierzu verhielten sich die Glioblastome (s. Kapitel 5.1.2.4).

5.1.2.7 Meningeom aus Kapitel 5.1.2.6 unter Bestrahlung

Bei dem im folgenden vorgestellten Patienten mit Meningeom handelt es sich um denselben wie um den aus dem vorigen Kapitel 5.1.2.6 (Patient 48). Die Aufnahmen wurden jedoch knappe zwei Monate nach der ersten Untersuchung bei vor eineinhalb Monaten begonnener und nun abgeschlossener Bestrahlung erstellt. Es wurde, um eventuelle Veränderungen aufzeigen zu können, auf eine gleiche Schichtpositionierung wie bei den Voraufnahmen geachtet.

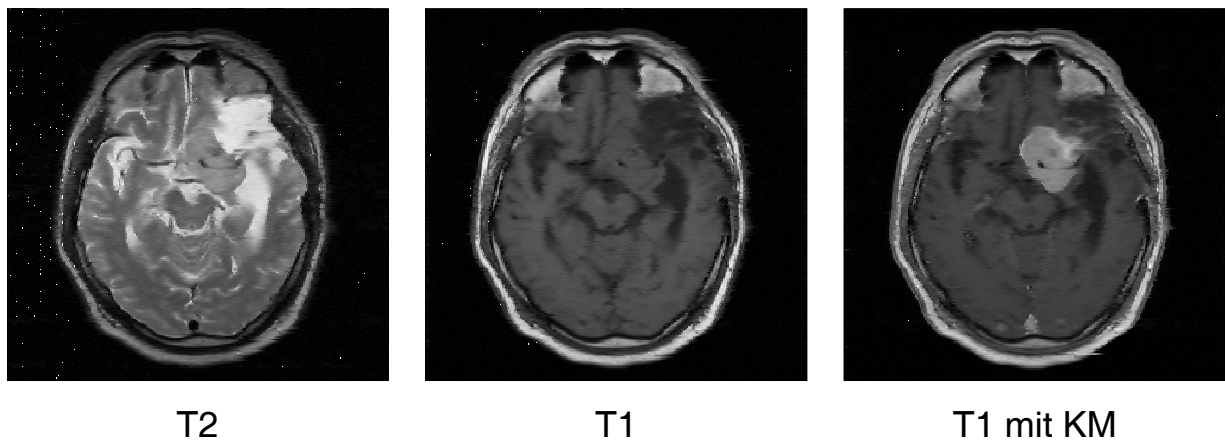


Abbildung 26: Morphologische Aufnahmen des bekannten Patienten (Patient 48, s. Tabelle 4, Anhang) aus Kapitel 5.1.2.6

Die in Abbildung 26 dargestellten morphologischen Aufnahmen zeigen in einem Vergleich zu den Voraufnahmen (vgl. Abbildung 24, Kapitel 5.1.2.6) keine wesentlichen Unterschiede. Auch hier sind innerhalb des Tumors die beiden in Kapitel 5.1.2.6 erwähnten Arterien zu erkennen.

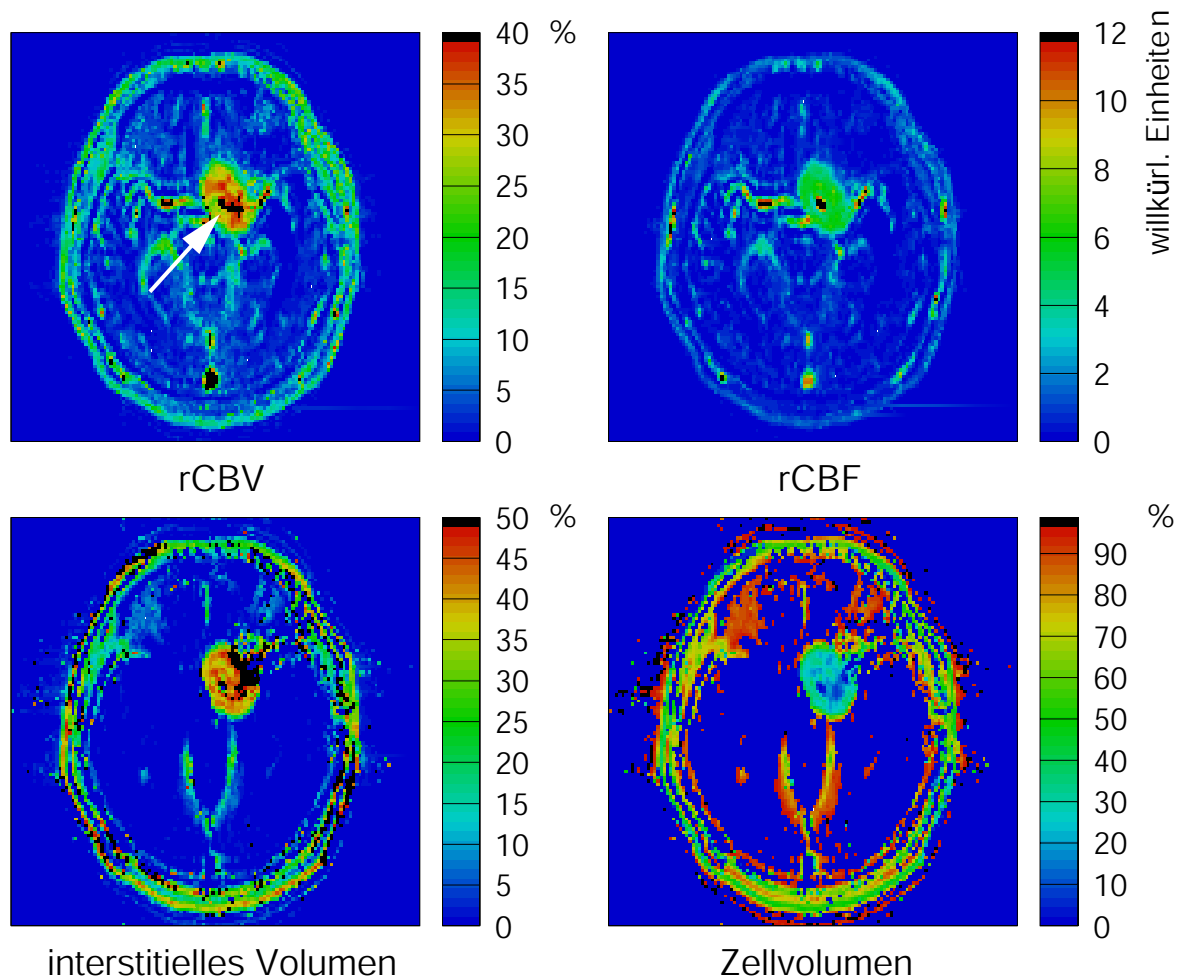


Abbildung 27: Parameterbilder des aus Abbildung 26 bekannten Patienten mit Meningeom

Die punktförmig sich zentral im Tumor befindliche Veränderung (weißer Pfeil, nur im Parameterbild des *rCBV* eingezeichnet) der einzelnen Parameter läßt auf die Arterie(n) rückschliessen.

Damit eine bessere Differenzierung der einzelnen Tumoreale bezüglich des *rCBV* möglich ist, wurde die Skala des *rCBV* von 20 auf 40 Prozent erhöht. Verglichen mit den zuvor erstellten Parameterbildern (vgl. Abbildung 25, Kapitel 5.1.2.6) zeigt in Abbildung 27 das *rCBV* eine starke vorwiegend zentrale Zunahme ($rCBV \geq 20\%$). Gleichzeitig ergibt sich aus dem Parameterbild der Perfusion im Vergleich zum vorigen eine geringe Zunahme des *rCBF*. Das interstitielle Volumen ist über den gesamten Tumorbereich unterschiedlich stark zwischen 35 bis über 50 Prozent erhöht. Während das Zellvolumen in Abbildung 25 (s. Kapitel 5.1.2.6) durchschnittlich nicht weniger als 30 Prozent betrug, liegt es hier, abhängig von dem betrachteten Tumoreal, wesentlich darunter. Die beschriebenen Veränderungen unter Radiatio können einerseits als Folge

einer erhöhten Gefäßpermeabilität und andererseits als Folge von Zelluntergängen aufgefaßt werden.

5.1.2.8 Metastasen

Insgesamt wurden acht Patienten mit Hirnmetastasen untersucht, wobei diese in einem Großteil der Fälle subkortikal lagen. Die verursachenden Primärtumore waren vorwiegend Nieren- oder Bronchialkarzinome. Im folgenden wird die Darstellung anhand einer von einem Nierenzellkarzinom stammenden Metastase erläutert (Patient 57, Tabelle 4, Anhang).

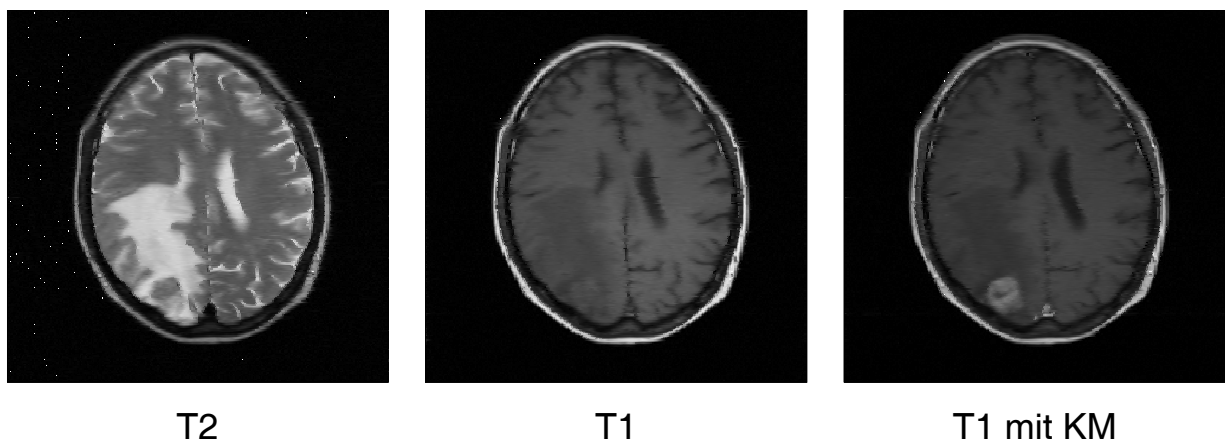


Abbildung 28: Morphologische Aufnahmen eines Patienten (Patient 57, s. Tabelle 4, Anhang) mit einer von einem Nierenzellkarzinom stammenden Hirnmetastase

Die Metastasen zeigten sich in der T1-Wichtung (s. Abbildung 28) hypo- bis isointens. In den Aufnahmen nach KM-Applikation zeigten sie eine meist fast homogene KM-Anreicherung, die von einem irregulären Rand begrenzt wird. In den nativen T2-gewichteten Aufnahmen stellten sie sich isointens dar. Im Vergleich zu Primärtumoren konnte man in diesen Aufnahmen ein verhältnismäßig übergroßes Ödem beobachten. Dieses erstreckte sich weit in das zerebrale Marklager und sparte dabei meist den Kortex - im Gegensatz zu den Gliomen - aus.

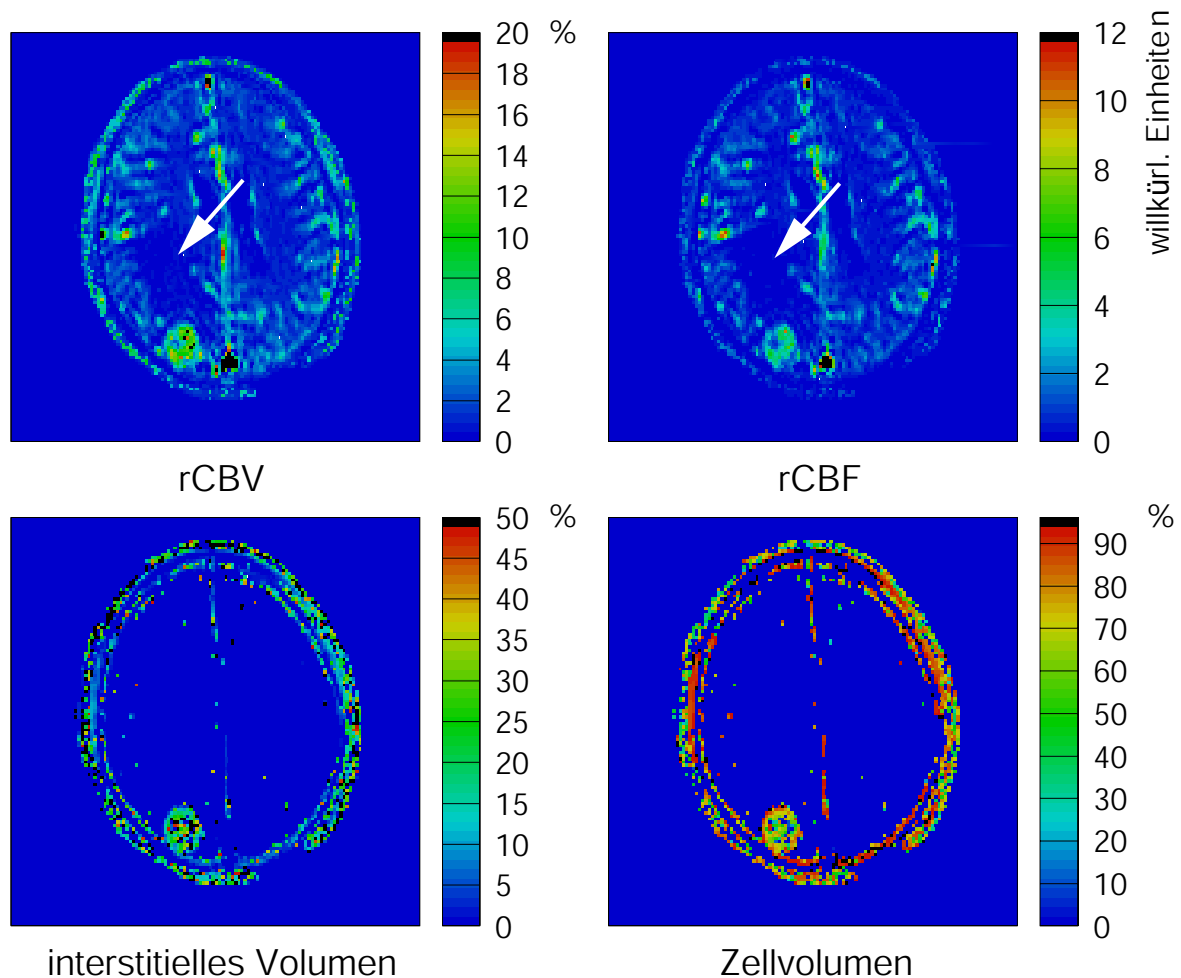


Abbildung 29: Parameterbilder des aus Abbildung 28 bekannten Patienten mit Metastase

Mit den beiden weißen Pfeilen wird auf die Beeinflussung des *rCBV* und des *rCBF* durch das Ödem hingewiesen.

Viele Metastasen - wie auch die hier vorgestellte Metastase (s. Abbildung 29) - konnten auf Grund ihrer Parameterbilder nicht von einem Gliom Grad IV unterschieden werden. Es blieb letztlich nur das unzureichende Kriterium der meist runden Form der Metastasen. So zeigte sich auch hier eine Zunahme der Vaskularisation und der Perfusion in der dynamischen Auswertung. Weiterhin war das interstitielle Volumen größtenteils zentral erhöht, während das Zellvolumen entsprechend erniedrigt war. Beides wies auf vorwiegend in der Tumormitte befindliche nekrotische Bereiche hin. Die Wertebereiche der einzelnen bestimmten Parameter - wie beispielsweise des *rCBV* - stimmten ungefähr mit denen der Grad-IV-Gliome überein (s. Kapitel 5.1.2.4).

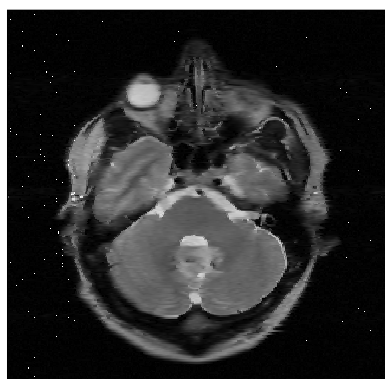
Interessant an dem hier in Abbildung 29 gezeigten Beispiel ist die Beeinflussung des durch die Metastase verursachten Ödems (weißer Pfeil) auf die Vaskularisation und

Perfusion. Man erkennt deutlich, daß beide Parameter in diesem Bereich im Vergleich zur kontralateralen Hirnseite erniedrigt sind.

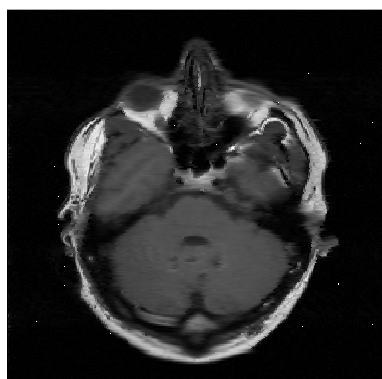
5.1.3 Darstellung spezieller Tumore und Strukturen

5.1.3.1 Darstellung eines Ganglioglioms

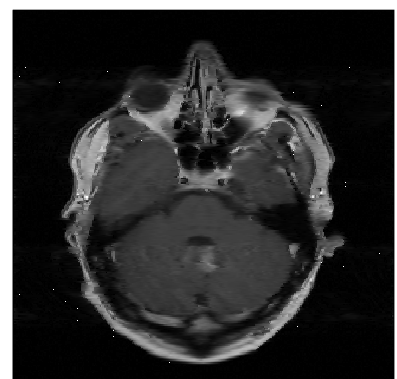
Unter den untersuchten Patienten mit Tumoren vom Grad I befand sich ein 35jähriger Patient (Patient 1, s. Tabelle 4, Anhang) mit einem Gangliogliom. Histologisch war dieser Tumor biphasisch aufgebaut. Einerseits bestand er aus großen dysplastischen Nervenzellen, andererseits aus einer Gliazellkomponente mit überwiegend elongierten und kleinen Zellkernen. In einigen Abschnitten erinnerte die gliale Tumorkomponente an ein pilozytisches Astrozytom.



T2



T1



T1 mit KM

Abbildung 30: Morphologische Aufnahmen des Patienten 1 (s. Tabelle 4, Anhang) mit einem Gangliogliom

Das in Abbildung 30 dargestellte Gangliogliom zeigt sich in der T1-Aufnahme neben wenigen hypointensen Arealen vorwiegend isointens. Nach Applikation des KM kann man eine deutliche Abgrenzung des Tumors gegenüber dem restlichen Hirngewebe erkennen. Er ist, bezogen auf die Symmetrieachse, vorwiegend rechtsseitig lokalisiert.

In der T2-Wichtung stellt sich der Tumor hyperintens dar. Gleichzeitig zeigen sich im umgebenden Gewebe durch auftretende unregelmäßige Hyperintensitäten Anzeichen für eine vereinzelte Ödembildung.

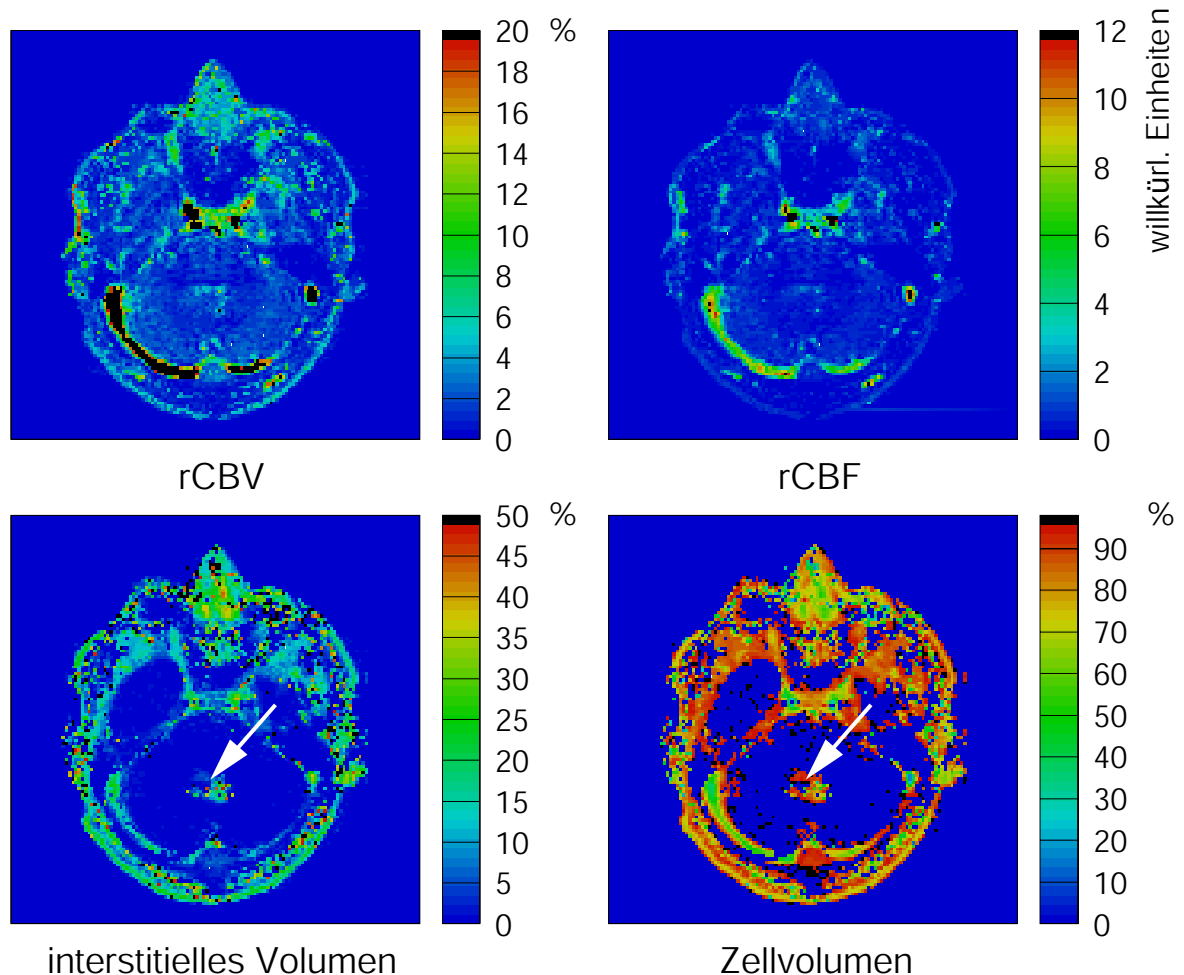


Abbildung 31: Dynamische Parameterbilder des aus Abbildung 30 bekannten Patienten mit Gangliogliom

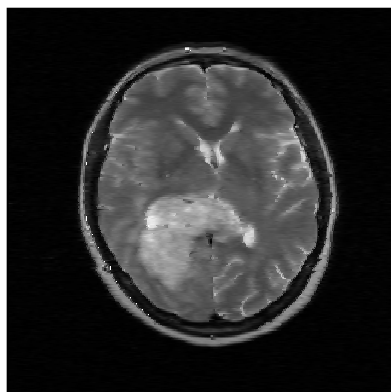
Die Pfeile deuten auf das vorwiegend im zentralen Tumorbereich erhöhte interstitielle Volumen beziehungsweise verminderte Zellvolumen hin.

Das Parameterbild der Vaskularisation (s. Abbildung 31) zeigt hier ein geringgradig erhöhtes $rCBV$ (ca. 3-5 %). Noch unauffälliger zu der Vaskularisation verhält sich die Perfusion. Bei einer Betrachtung dieser liegt sie annähernd im gleichen Bereich wie die der Hirnsubstanz ($rCBF = 1-3$ willkür. Einheiten). So ist, verglichen mit anderen zuvor betrachteten Tumoren, der Blutfluß - ähnlich wie der von Grad-III-Tumoren oder von Lymphomen - nicht bedeutsam erhöht. Im Gegensatz zu den mehr oder minder unauffälligen Parametern der Vaskularisation und der Perfusion zeigt sich für das

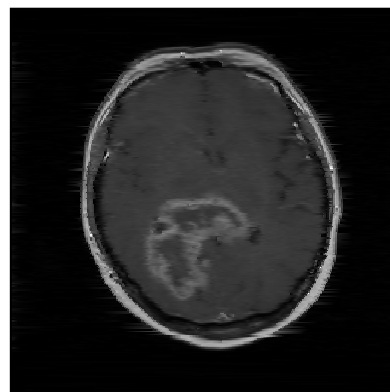
Gangliogliom besonders im Tumorzentrum (s. Pfeile in Abbildung 31) eine Erhöhung des interstitiellen Volumens ($V_i / V_{\text{voxel}} = 10\text{-}30\%$, mit teilweise Werten über 40%). Gleichzeitig kann in diesem Bereich bei Betrachtung des Zellvolumens eine Verminderung dessen auf $50\text{-}80\%$ gesehen werden. Ähnlich wie bei höhergradigen Gliomen kann dies auch in diesem Falle für kleine Nekrosen oder - hier ebenfalls denkbar - für Zystenbildungen sprechen.

5.1.3.2 Darstellung eines inhomogen vaskularisierten Glioblastoms

In Abbildung 32 werden die morphologischen Aufnahmen von Patient 41 (s. Tabelle 4, Anhang) gezeigt. Auf die T1-gewichtete Aufnahme wurde in dieser Abbildung verzichtet, da sie sich von entsprechenden Aufnahmen anderer Glioblastome nicht unterschied.



T2



T1 mit KM

Abbildung 32: Morphologische Aufnahmen des Patientens 41 (s. Tabelle 4, Anhang) mit Glioblastom

Eine T1-gewichtete Aufnahme vor KM-Applikation wurde nicht angefertigt.

Auch der hier gezeigte Tumor (s. Abbildung 32) stellt sich entsprechend der vorangegangenen Beschreibung der Glioblastome in Kapitel 5.1.2.4 dar. So erscheint er in der T2-Wichtung vorwiegend unterschiedlich stark hyperintens, auf nekrotische Areale und Ödeme hinweisend. Nach KM-Applikation reichert der Tumor stark an und zeigt sich in einem diffusen girlandenförmigen Bild. Die sich annähernd gleich

darstellenden hyperintensiven KM-anreichernden Bereiche würden eine entsprechend damit korrelierende Vaskularisation und Perfusion erwarten lassen.

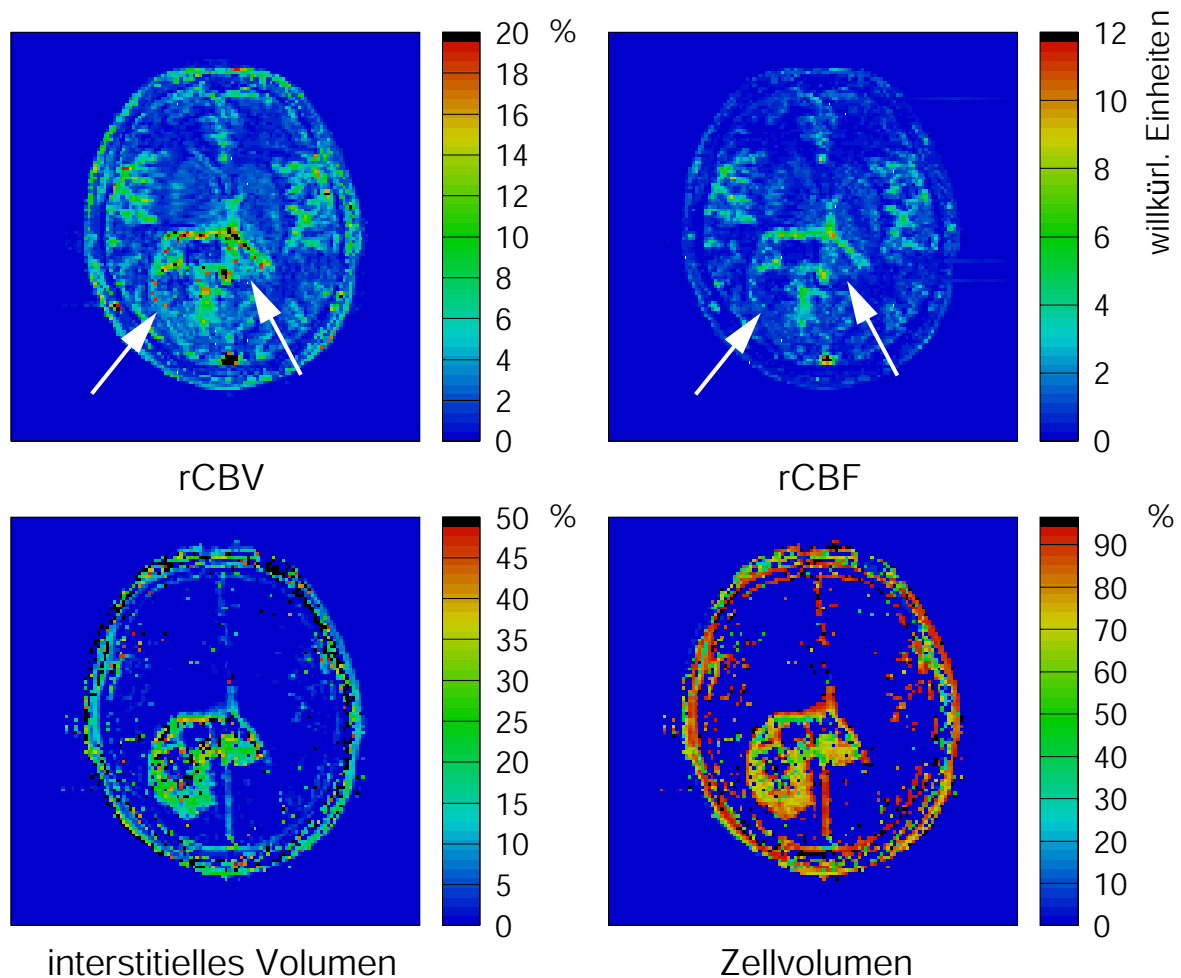


Abbildung 33: Parameterbilder des Patienten aus Abbildung 33 mit Glioblastom

Das *rCBV* und der *rCBF* ist vorwiegend im okzipitoparietalen Anteil des Tumors widererwarten gegenüber dem restlichen Tumor erniedrigt (weiße Pfeile).

Gegenüber den oben genannten Erwartungen und den Darstellungen anderer untersuchter Glioblastome stellt sich jedoch die Vaskularisation und die Perfusion dieses Tumors in den Parameterbildern (s. Abbildung 33) sehr ungleichmäßig dar. So existieren Bereiche (weiße Pfeile), in denen sowohl die Vaskularisation als auch die Perfusion im Gegensatz zu den anderen Tumorarealen deutlich erniedrigt ist. In diesen Bereichen ähneln diese beiden Parameter in ihrer Darstellung der des umgebenden gesunden Hirngewebes. Vergleicht man diese Bereiche mit den entsprechenden Arealen in den Parameterbildern des interstitiellen Volumens und des Zellvolumens, so

sieht man, daß in diesen eine breitflächigere Erhöhung beziehungsweise Erniedrigung erkennbar ist. Diese zusätzlichen Informationen weisen - gegenüber anderen Tumorbereichen - auf sich stärker weiter ausdehnende nekrotische Anteile hin. Im Zentrum des Tumors kann man anhand der beiden zuletzt genannten Parameter deutliche Nekrosen (dunkelblau dargestellt) erkennen.

5.1.3.3 Darstellung eines nichtanreichernden Glioblastoms

Im Gegensatz zu der herkömmlichen Darstellung der Glioblastome (s. Kapitel 5.1.2.4, Abbildung 20) in MRT-Aufnahmen wird folgend ein Patient (Patient 42, s. Tabelle 4, Anhang) mit einem sich atypisch darstellenden Glioblastom gezeigt (s. Abbildung 34).

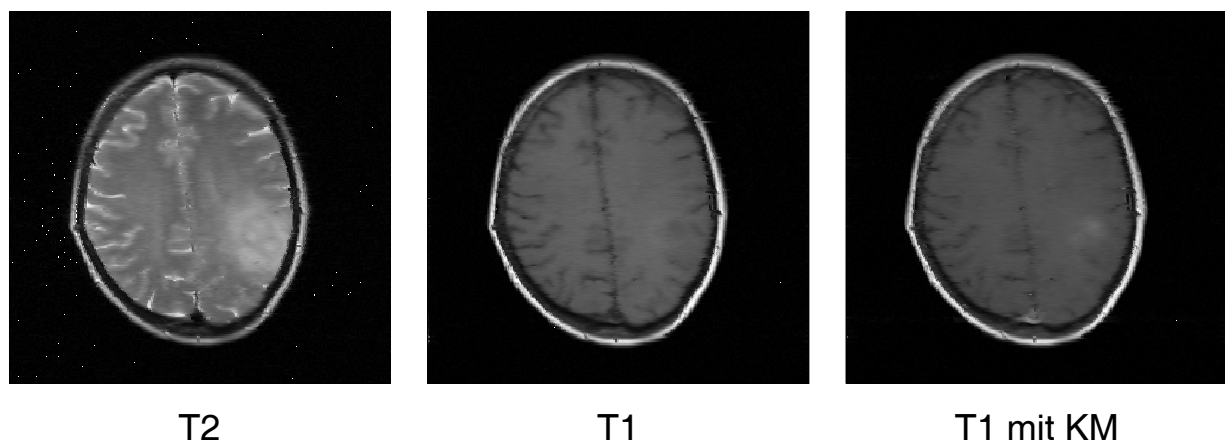


Abbildung 34: Morphologische Aufnahmen eines Patienten (Patient 42, s. Tabelle 4, Anhang) mit Glioblastom

Verglichen mit den bisher beschriebenen Glioblastomen stellt sich dieses in Abbildung 34 in der T1-Wichtung vorwiegend isointens dar. Nach KM-Gabe reichert der Tumor ungewöhnlich schwach und beinahe homogen an. In der T2-gewichteten Aufnahme weist er ein isointenses Bild mit peripheren und zentralen mäßig starken Hyperintensitäten auf. Insgesamt wirkt der Tumor eher gleichmäßig und kann nicht gegenüber gesundem Gewebe abgegrenzt werden. Massenverschiebungen sind nicht vorhanden.

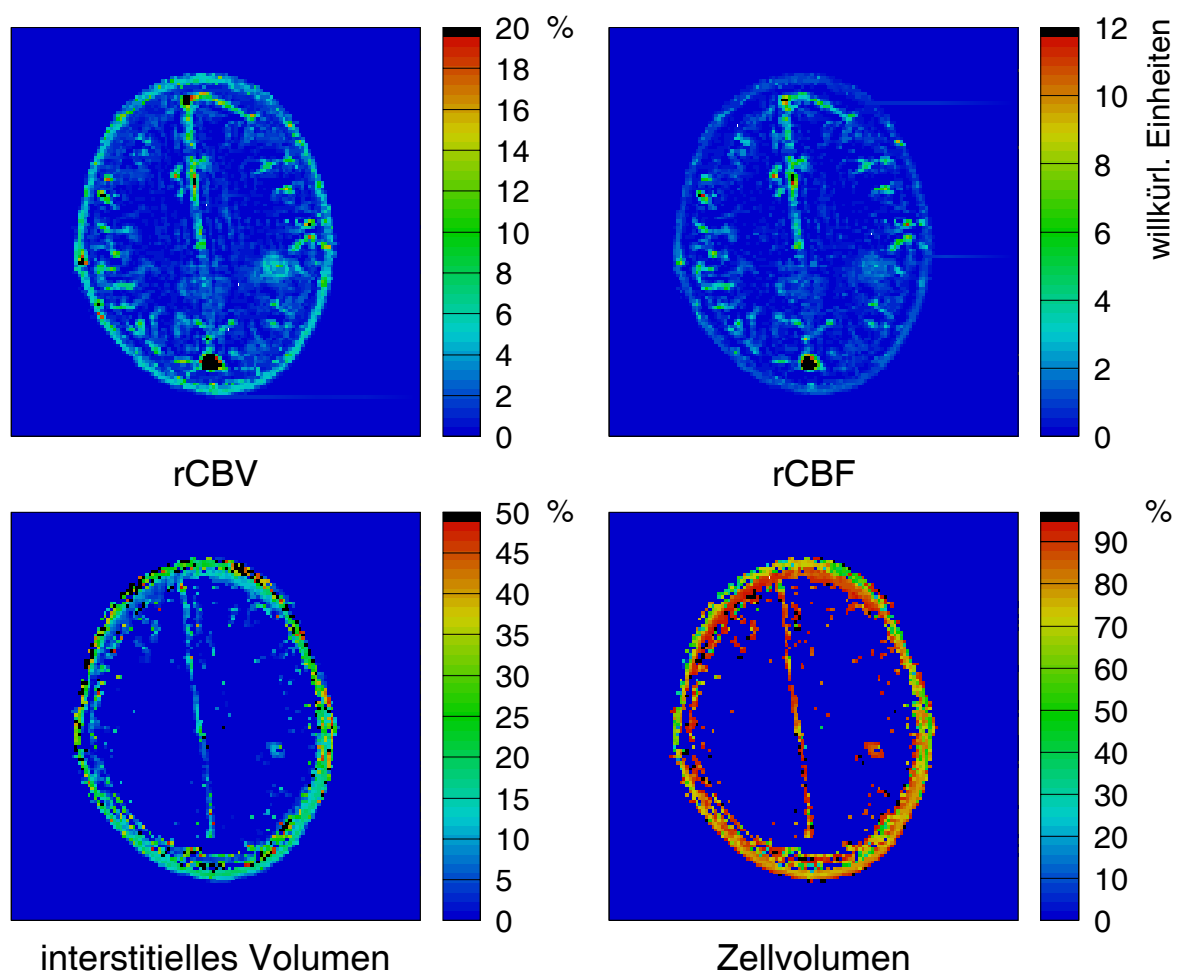


Abbildung 35: Parameterbilder des Patienten aus Abbildung 34 mit Glioblastom

Anhand der berechneten Parameterbilder (s. Abbildung 35) kann man eine klare Erhöhung der Vaskularisation ($rCBV \geq 4\%$ bis zu ungefähr 12%) des Tumors erkennen. Demgegenüber ist die Perfusion, verglichen mit anderen Glioblastomen, nur gering erhöht. Auf Grund einer in einem bestimmten Teil des Tumors vorhandenen BHS-Störung kann eine geringfügige Zunahme des interstitiellen Volumens und eine leichte Abnahme des Zellvolumen sichtbar gemacht werden. Diese Veränderungen der beiden Parameter liegen jedoch wertemäßig in dem Wertebereich von normalem Gewebe (vgl. Kopfschwarte). Daraus kann gefolgert werden, daß sich dort zwar keine Nekrosen befinden, aber sich Anfänge für sich entwickelnde nekrotische Areale erkennen lassen.

Obwohl sich hier einzelne Parameter (im speziellen die Perfusion) nicht in dem Maße verändert haben, wie es vielleicht von einem Glioblastom zu erwarten wäre, so weisen sie jedoch alle gemeinsam auf das Vorhandensein und die noch fortschreitende weitere Entwicklung eines höhermalignen Tumors wie eines Glioblastoms hin. Die Malignität des vorliegenden Glioblastoms spiegelte sich auch in der Histologie wider. Der histologische Schnitt (s. Abbildung 36) durch dieses Glioblastom zeigt einen zellreichen pleomorphen Tumor mit GBM-typischen Gefäßproliferaten mit positiver Faktor-8-Reaktion.

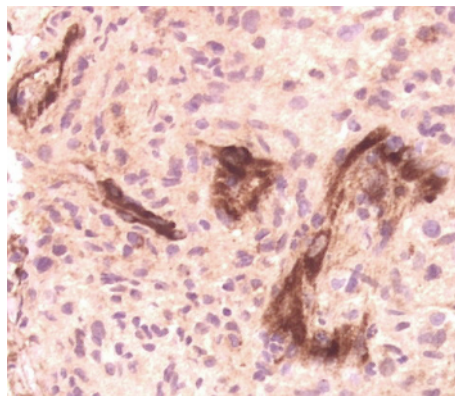


Abbildung 36: Histologischer Schnitt des Glioblastoms von Patient 42 bei 400facher Vergrößerung nach immunhistochemischer Behandlung mit Faktor 8
(angefertigt und überlassen von Prof. Dr. med. C. Zimmer, Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinik Leipzig).

5.1.3.4 Darstellung von Narbengewebe nach Operation

Zwei Wochen nach der operativen Entfernung eines Glioblastoms wurde die 78jährige Patientin (nicht in Tabelle 4 aufgeführt) untersucht, von welcher die Aufnahmen in Abbildung 37 stammen.

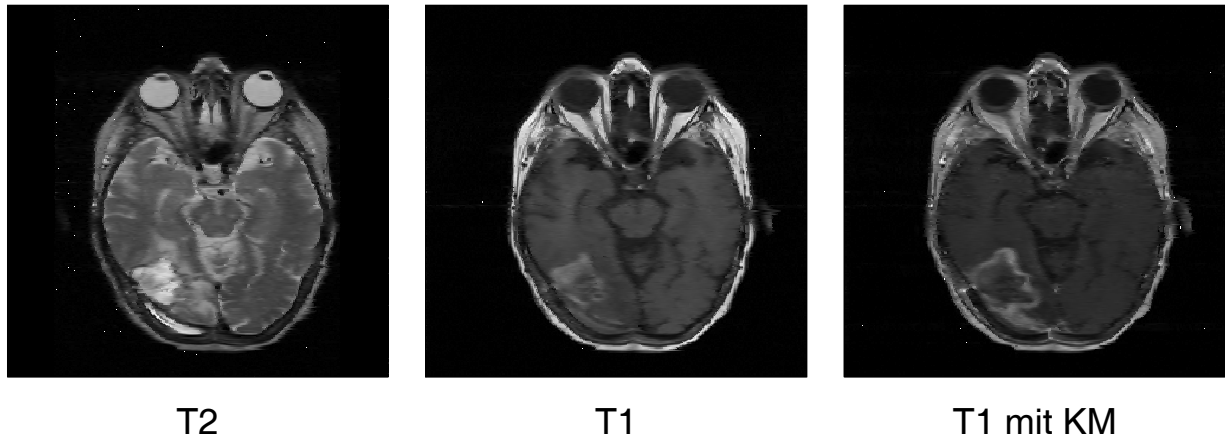


Abbildung 37: Morphologische Aufnahmen einer Patientin nach der operativen Entfernung eines Glioblastoms

In der T1-Wichtung erkennt man peripher als auch zentral vereinzelte Hyperintensitäten, die auf durch die Operation bedingte Blutungen hinweisen. Die T2-gewichtete Aufnahme zeigt die Resektionshöhle inhomogen hyperintens, während - medial von ihr gelegen - ein Ödem erkennbar ist. Nach KM-Gabe reichert sich dieses hauptsächlich im Randbereich des Operationsdefektes an. Eine Unterscheidung zwischen Resttumorgewebe und Narbe ist mit Hilfe dieser Aufnahmen nicht möglich.

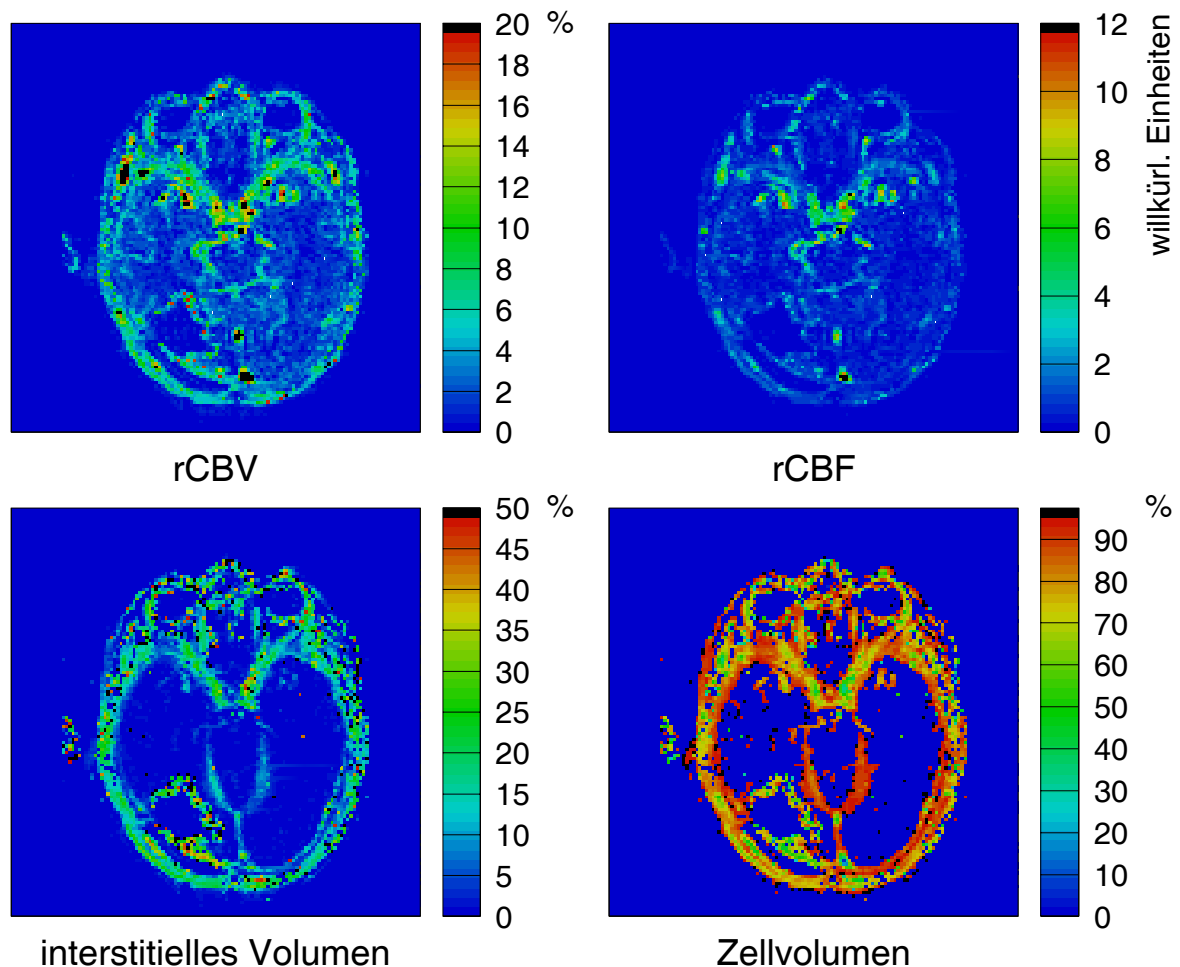


Abbildung 38: Parameterbilder des Patienten aus Abbildung 37 nach Entfernung eines Glioblastoms

Die Vaskularisation des Gewebes im Randbereich der Resektionshöhle ist im Vergleich zum restlichen Hirngewebe durchschnittlich auf vier bis acht Prozent gleichmäßig erhöht (s. Abbildung 38). Dennoch liegt sie damit durchschnittlich unter der eines Glioblastoms. Gegenüber der Vaskularisation stellt sich die Perfusion dieses Areals genauso wie die des umgebenden Gewebes dar. Die im Randbereich durch die Operation vorhandene Störung der BHS zeigt sich auch durch entsprechende Einblutungen auf den morphologischen Aufnahmen (vgl. Abbildung 37). Das interstitielle Volumen ist stellenweise leicht erhöht, während das zelluläre Volumen eine entsprechende Erniedrigung aufweist. Die Beurteilung erfolgte im Vergleich zur Kopfschwarte.

Die hier beschriebene Darstellung von Granulationsgewebe weicht von der eines Glioblastoms ab. Ein wesentliches Merkmal ist die geringere Perfusion und das

ansonsten eher homogene Verhalten der anderen Parameter. Entsprechend ähnliche Darstellungen von Narbengewebe konnten auch bei anderen Patienten (beispielsweise Patient 55, s. Tabelle 4 im Anhang) beobachtet werden.

5.2 Statistische Darstellung und Beschreibung der einzelnen Parameter

Im Rahmen der einzelnen Parameterbeschreibungen werden nur die wesentlichen signifikanten statistischen Daten erwähnt. Die Anzahl der in den Grafiken dargestellten und zur Berechnung der P-Werte herangezogenen Fälle ist bei den von der KM-Extravasation abhängigen Parametern (wie den Permeabilitäten) teilweise geringer. Der Grund hierfür ist die bei diesen Patienten nicht vorhandene KM-Extravasation, weswegen die entsprechenden Daten nicht berechnet werden konnten.

Bei der Beschreibung wird für jeden Parameter zuerst auf die einzelnen Tumorgruppen eingegangen, anschließend sollen zusätzlich die verschiedenen Gliomgrade nach Primärtumoren und Rezidiven getrennt betrachtet werden. Auf eine grafisch separate Darstellung der Meningeome (nach Graden) und der Metastasen (nach Ursprung) wird wegen der geringen Fallzahlen verzichtet.

5.2.1 Mittlere rCBV

Abbildung 39 zeigt das Diagramm der mittleren *rCBV* der einzelnen untersuchten Tumorgruppen.

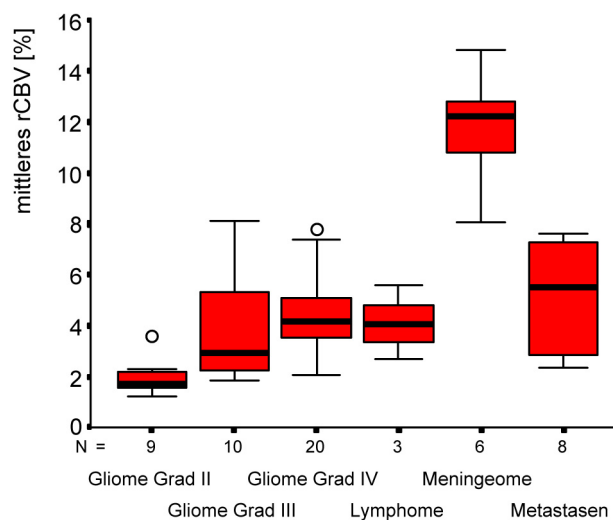


Abbildung 39: Boxplots der jeweiligen mittleren *rCBV* der einzelnen Tumorgruppen

In Abbildung 39 kann man anhand der in der Grafik eingezeichneten Mediane eine Zunahme dieser innerhalb der Gruppe der Gliome vom Grad II ($M = 1,68 \%$; $MW = 1,96 \% \pm 0,23 \%$) über den Grad III ($M = 2,92 \%$; $MW = 3,84 \% \pm 0,73 \%$) bis zum Grad IV hin ($M = 4,15 \%$; $MW = 4,46 \% \pm 0,33 \%$) erkennen. Die verschiedenen Gliomgrade unterschieden sich signifikant in der statistischen Betrachtung anhand des Kruskal-Wallis-H-Tests ($P < 0,001$). Bei dem genaueren Vergleich der Grade miteinander mit dem Mann-Whitney-U-Test konnte zwischen dem Grad II und III ($P = 0,008$) und dem Grad II und IV ($P < 0,001$) differenziert werden. Eine signifikante Abgrenzung jedoch zwischen den höhergradigen Gliomen (Grad III und IV) war auf dem 5%-Niveau nicht möglich. Bezogen auf die beiden entsprechenden Boxplots dieser Grade fällt hier auch eine deutlich sichtbare Überlappung dieser auf. Ferner existiert sowohl bei den Grad-II-Gliomen (Patient 8) als auch den Grad-IV-Gliomen (Patient 32) jeweils ein Ausreißer (Kreise). Bei beiden handelte es sich um rezidivierende Tumore, was ein Grund für die stärkere Vaskularisation sein könnte.

Die Stellung der oligodendroglialen Tumore innerhalb der Gruppe der Gliome war unterschiedlich. Das mittlere *rCBV* (1,57 %) von Patient 6 mit einem Oligodendrogliom Grad II lag, verglichen zu der gesamten Gruppe der Grad-II-Tumore, im unteren Bereich. Genau gegensätzlich verhielten sich diese Tumore hier in der Gruppe der Grad-III-Tumore. Dort lagen die mittleren *rCBV* (Patient 19: 7,40 %; Patient 21: 8,13 %) im oberen Wertebereich der untersuchten Tumore. Die ermittelten Werte der Oligoastrozytome (Patient 12: 2,44 %; Patient 13: 1,83 %) befanden sich dagegen eher im unteren Bereich innerhalb der Grad-III-Tumore.

Vergleicht man in Abbildung 39 die Vaskularisation der höhergradigen Gliome mit der der Lymphome ($M = 4,07 \%$; $MW = 4,11 \% \pm 0,85 \%$), so ähneln sich diese, währenddessen die der Metastasen ($M = 5,53 \%$; $MW = 5,15 \% \pm 0,79 \%$) etwas höher ist. Der Boxplot der Metastasen erstreckt sich - verglichen mit denen der anderen - über einen sehr weiten Bereich, was auf eine sehr unterschiedliche mittlere Vaskularisation der einzelnen Metastasen hindeuten kann. Eine Betrachtung der beiden größten Untergruppen, aufgegliedert nach den ursprünglichen Tumoren (Bronchial-CA: $M = 2,90 \%$; $MW = 3,99 \% \pm 1,16 \%$; bzw. Nieren-CA: $M = 7,25 \%$; $MW = 6,72 \% \pm 0,67 \%$), stellte sich jedoch als nicht signifikant ($P = 0,114$) dar.

Bilden die Grad-II-Gliome die Tumore mit der geringsten Vaskularisation, so befindet sich das mittlere *rCBV* der Meningeome ($M = 12,24 \%$; $MW = 11,83 \% \pm 0,92 \%$) weit oberhalb aller betrachteten Tumorguppen. Die Meningeome ließen sich - signifikant gegenüber den Metastasen ($P = 0,001$), den Lymphomen ($P = 0,024$) und explorativ betrachtet - auch gegen die Gliome ($P < 0,001$) abgrenzen (s. auch Anhang, Tabelle 8). Zwischen den einzelnen Graden der Meningeome konnte weder mittels der Vaskularisation noch durch die folgenden untersuchten Parameter unterschieden werden (s. Tabelle 7 im Anhang).

In Abbildung 40 wurden die unterschiedlichen Gliomgrade nochmals unterteilt nach primärem und rezidivierendem Auftreten.

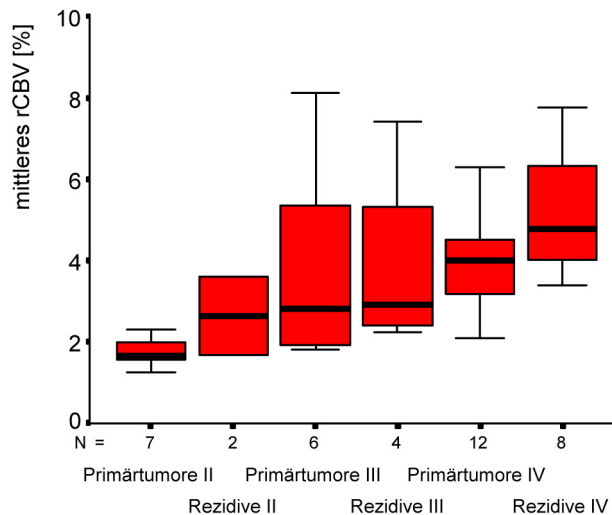


Abbildung 40: Boxplots des mittleren *rCBV* der einzelnen Gliomgrade bei jeweiliger Unterteilung in Primärtumore und Rezidive

Trotz der teilweise starken Überlappung der einzelnen Boxplots in Abbildung 40 ist eine durchgehende Zunahme des mittleren *rCBV* von den Grad-II-Primärtumoren ($M = 1,66\%$; $MW = 1,77\% \pm 0,14\%$) bis hin zu den als Rezidiven auftretenden Gliomen mit Grad IV ($M = 4,76\%$; $MW = 5,18\% \pm 0,57\%$) vorhanden. Am deutlichsten ist dies an den Medianen zu sehen, wobei jedoch die Veränderungen im Bereich von den Grad-II-Rezidiven bis einschließlich zu den Grad-III-Rezidiven wesentlich schwächer ausgebildet sind. Zusammenfassend ist sowohl eine Zunahme des mittleren *rCBV* zwischen den Primärtumoren und Rezidiven eines Grades als auch von niedriggradigen zu höhergradigen Gliomen erkennbar. Beides weist auf die Tendenz zur Entwicklung eines maligneren Tumors hin.

Die explorative Betrachtung der aus einer Aufteilung der Gliome in Primärtumore und Rezidive erhaltenen statistischen Ergebnisse bot keine bessere Unterscheidungsmöglichkeit der einzelnen Gliomgrade voneinander. Eine Differenzierung der einzelnen Grade anhand der Primärtumore allein erbrachte analoge - wenn auch nicht ganz so signifikante - Ergebnisse verglichen mit den diesbezüglich zuvor erhaltenen Aussagen (s. Tabelle 8, Anhang). Einen Anhalt für eine mögliche Unterscheidung zwischen den Primärtumoren von den Rezidiven eines jeden Grades gab es nicht (s. Anhang, Tabelle 8). Für diese weitere differenziertere Auswertung war die Fallzahl zu gering.

5.2.2 Mittlere rCBF

Die mittleren *rCBF* verhielten sich in der Darstellung (s. Abbildung 41) ähnlich zur vorherigen Darstellung der mittleren *rCBV*.

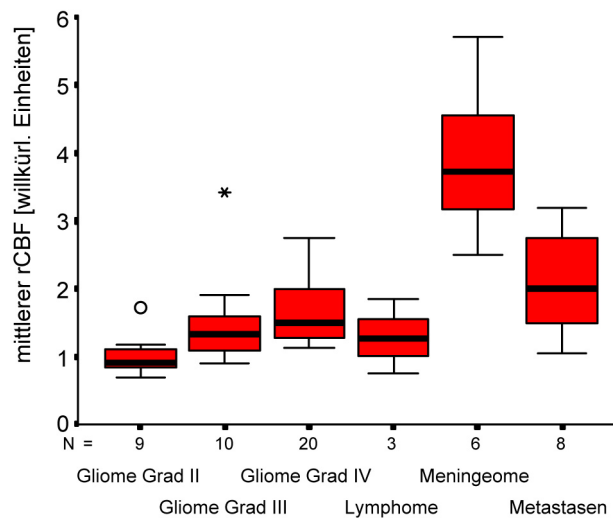


Abbildung 41: Boxplots der jeweiligen mittleren *rCBF* der einzelnen Tumorgruppen

Es sind in Abbildung 41 annähernd die gleichen qualitativen Verhältnisse erkennbar, wie sie auch schon bei den Boxplots der mittleren *rCBV* im vorigen Kapitel zu erkennen waren. Hier hingegen sind allerdings diese qualitativen Verteilungen schwächer ausgeprägt, was aus einem geringeren Abstand der Mediane zueinander ersichtlich ist: Gliome Grad II ($M = 0,91 \text{ wE}$; $MW = 1,01 \text{ wE} \pm 0,10 \text{ wE}$), Gliome Grad III ($M = 1,33 \text{ wE}$; $MW = 1,52 \text{ wE} \pm 0,23 \text{ wE}$), Gliome Grad IV ($M = 1,51 \text{ wE}$; $MW = 1,68 \text{ wE} \pm 0,11 \text{ wE}$), Lymphome ($M = 1,27 \text{ wE}$; $MW = 1,29 \text{ wE} \pm 0,31 \text{ wE}$), Meningeome ($M = 3,72 \text{ wE}$; $MW = 3,89 \text{ wE} \pm 0,46 \text{ wE}$) und Metastasen ($M = 2,01 \text{ wE}$; $MW = 2,09 \text{ wE} \pm 0,28 \text{ wE}$). Bei der statistischen Betrachtung der unterschiedlichen Gliomgrade mittels des Kruskal-Wallis-H-Tests konnte nicht mehr so deutlich wie zuvor differenziert werden ($P = 0,002$). Die im vorangegangenen Kapitel beschriebenen statistischen Verhältnisse bezüglich der einzelnen Grade untereinander trafen ebenfalls hier zu, wenn auch weniger signifikant (s. Anhang Tabelle 8). Bei dem Ausreißer bei den Grad-II-Gliomen handelte es sich um denselben Patienten (Patient 8) wie im vorigen Kapitel. Dieser Rezidivtumor

zeigte somit neben einem erhöhten *rCBV* auch gleichzeitig eine erhöhte Perfusion. Der Extremwert (Stern) bei den Grad-III-Gliomen dagegen stammte von der mittleren Perfusion eines primären Oligodendroglioms (Patient 21; s. auch Abbildung 42). Dieses stellte sich teilweise - wie vormals in den Parameterbildern beschrieben - ähnlich einem Rezidiv eines Grad-III-Glioms dar (vgl. Kapitel 5.1.2.3). Seine mittlere Perfusion (3,41 wE) wies den Maximalwert der untersuchten Grad-III-Tumore auf. Im Gegensatz hierzu zeigte der Patient 19 mit einem rezidivierenden anaplastischen Oligodendrogliom eine mittlere Perfusion (1,30 wE), welche annähernd dem Median dieses Grades entsprach. Gleiches gilt auch für den Patienten 6 mit einem Grad-II-Oligodendrogliom (mittleres *rCBF* = 0,91 wE) innerhalb der Grad-II-Tumore. Die berechneten mittleren *rCBF* der Grad-III-Oligoastrozytome (Patient 12: 1,17 wE; Patient 13: 0,90 wE) lagen genauso wie deren mittlere *rCBV* eher im unteren Wertebereich.

Ein Vergleich der Gruppe der Gliome mit den anderen Tumoren erbrachte, daß die Lymphome - bezogen auf die mittlere Perfusion - sich ähnlich zu den Grad-III-Gliomen darstellen. Quantitativ betrachtet, nehmen die Metastasen eine Mittelstellung zwischen der Gruppe der Gliome und den Meningeomen ein. Eine Unterteilung nach ihren Ursprüngen (Bronchial-CA: M = 1,60 wE; MW = 1,52 wE \pm 0,08 wE; bzw. Nieren-CA: M = 2,75 wE; MW = 2,78 wE \pm 0,19 wE) ergab im Vergleich zur Vaskularisation eine zunehmend bessere Möglichkeit zur Differenzierung ($P = 0,057$), die jedoch immer noch geringfügig über der Signifikanzgrenze lag.

Die Meningeome ließen sich gegenüber den anderen Tumorguppen wie bei der Vaskularisation zwar signifikant, wenn auch nicht so deutlich, voneinander unterscheiden (s. Anhang, Tabelle 8).

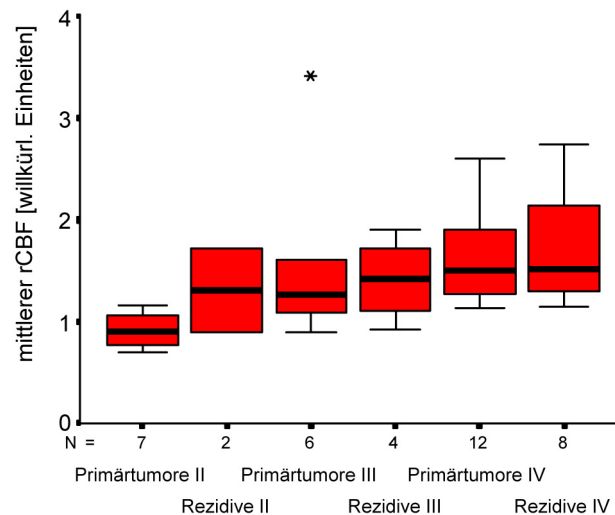


Abbildung 42: Boxplots des mittleren *rCBF* der einzelnen Gliomgrade bei jeweiliger Unterteilung in Primärtumore und Rezidive

Betrachtet man die jeweiligen Gliomgrade (s. Abbildung 42) - unterteilt in Primär- und Rezidivtumoren -, so sah man auch hier eine Zunahme des mittleren *rCBF* von den Grad-II-Primärtumoren ($M = 0,91 \text{ wE}$; $MW = 0,92 \text{ wE} \pm 0,07 \text{ wE}$) bis hin zu den Grad-IV-Gliomrezidiven ($M = 1,52 \text{ wE}$; $MW = 1,72 \text{ wE} \pm 0,20 \text{ wE}$). Allerdings bildeten hier die Werte der Grad-II-Rezidive ($M = 1,31 \text{ wE}$; $MW = 1,31 \text{ wE} \pm 0,41 \text{ wE}$) eine Ausnahme, da sie bezogen auf den Median minimal über denen der Grad-III-Primärtumoren lagen ($M = 1,26 \text{ wE}$; $MW = 1,59 \text{ wE} \pm 0,38 \text{ wE}$). Obwohl der Median des mittleren *rCBV* der Grad-IV-Rezidive erkennbar höher war als der der Primärtumoren, ist dieser ($M = 1,52 \text{ wE}$; $MW = 1,72 \text{ wE} \pm 0,20 \text{ wE}$) gegenüber den primär auftretenden Tumoren ($M = 1,51 \text{ wE}$; $MW = 1,65 \text{ wE} \pm 0,13 \text{ wE}$) annähernd gleich.

Die explorative Betrachtung der durch die Unterteilung in Primärtumoren und Rezidive erhaltenen Ergebnisse ergab für die jeweilige Differenzierung insgesamt eher schlechtere Resultate als bei der Vaskularisation (s. Anhang Tabellen 8).

5.2.3 Mittlere Permeabilitäten P'_f und P'_s

Nachfolgend werden die beiden Permeabilitäten P'_f und P'_s gemeinsam betrachtet.

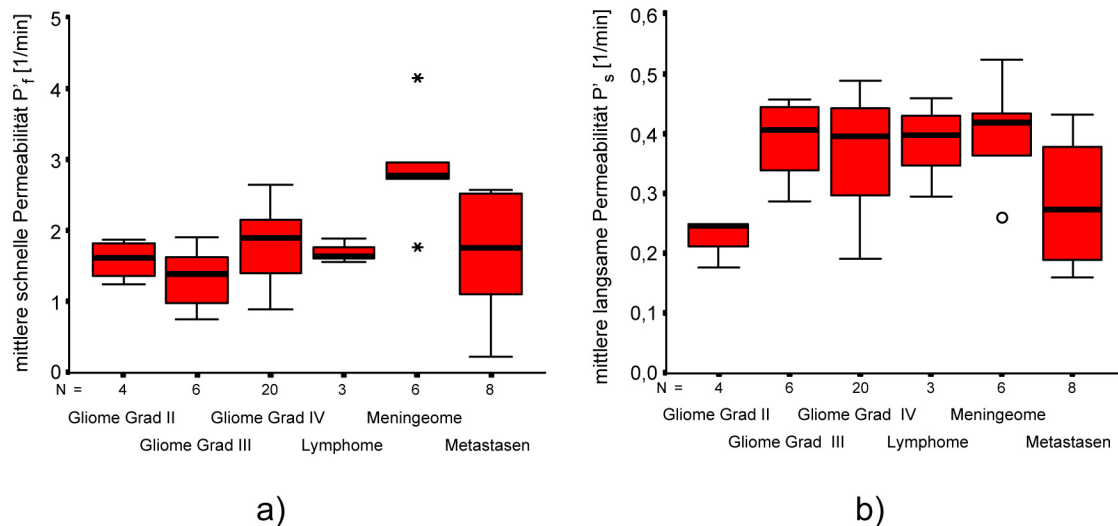


Abbildung 43 a-b: Boxplots der mittleren Permeabilitäten der einzelnen Tumorguppen

a) Darstellung der mittleren schnellen Permeabilität P'_f
b) Darstellung der mittleren langsamen Permeabilität P'_s

Die mittleren schnellen Permeabilitäten P'_f (Abbildung 43 a) der verschiedenen Gliomgrade unterschieden sich nur gering. Man kann einen leichten Anstieg dieser zwischen Grad-II-Gliomen ($M = 1,61$ 1/min; $MW = 1,58$ 1/min $\pm 0,14$ 1/min) und Grad-IV-Gliomen ($M = 1,90$ 1/min; $MW = 1,82$ 1/min $\pm 0,11$ 1/min) beobachten. Demgegenüber befinden sich die Gliome mit dem Grad III ($M = 1,39$ 1/min; $MW = 1,34$ 1/min $\pm 0,18$ 1/min) im unteren Wertebereich, verglichen mit den anderen beiden Graden. Zwischen den Grad-III- und den Grad-IV-Gliomen zeigte sich eine grenzwertige Signifikanz ($P = 0,046$).

Die Oligoastrozytome und fast alle oligodendroglialen Tumore zeigten keine KM-Extravasation. Lediglich das Oligodendrogliom des Patienten 21 wies eine KM-Anreicherung auf, wodurch eine Bestimmung der beiden Permeabilitäten ermöglicht wurde. Die mittlere schnelle Permeabilität P'_f (1,63 1/min) lag - verglichen mit den Ergebnissen der anderen Grad-III-Tumore - im oberen, die mittlere langsame Permeabilität P'_s (0,39 1/min) hingegen im mittleren Bereich.

Während die Gruppe der Lymphome ($M = 1,64 \text{ 1/min}$; $MW = 1,69 \text{ 1/min} \pm 0,10 \text{ 1/min}$) und die der Metastasen ($M = 1,75 \text{ 1/min}$; $MW = 1,69 \text{ 1/min} \pm 0,30 \text{ 1/min}$) den Gliomen von den Werten her ähnelten, wiesen die Meningeome eine höhere mittlere schnelle Permeabilität P'_f ($M = 2,76 \text{ 1/min}$; $MW = 2,85 \text{ 1/min} \pm 0,31 \text{ 1/min}$) auf. Bei den beiden Extremwerten der zuletzt genannten Tumorart handelte es sich jeweils um Rezidive, im einzelnen um ein angiomatöses Meningeom Grad I (Patient 49; $P'_f = 4,14 \text{ 1/min}$) und um ein atypisches Meningeom Grad II (Patient 51; $P'_f = 1,76 \text{ 1/min}$). Letzteres stellte auch den Ausreißer ($P'_s = 0,26 \text{ 1/min}$) in Abbildung 43 b dar.

Statistisch konnte anhand der mittleren schnellen Permeabilitäten P'_f zwischen den Meningeomen und den jeweiligen anderen Tumorguppen unterschieden werden (s. Anhang Tabelle 8). Diese Differenzierung erbrachte jedoch bei dem Vergleich der Meningeome mit den Lymphomen ein schlechteres Ergebnis ($P = 0,048$) als bei den vorhergehend betrachteten Parametern. Eine Differenzierung der von den Bronchial-CA ($M = 1,09 \text{ 1/min}$; $MW = 1,04 \text{ 1/min} \pm 0,45 \text{ 1/min}$) und von den Nieren-CA ($M = 2,52 \text{ 1/min}$; $MW = 2,33 \text{ 1/min} \pm 0,21 \text{ 1/min}$) abstammenden Metastasen voneinander war nicht möglich ($P = 0,114$).

Die Betrachtung der Boxplots in Abbildung 43 b zeigt eine reduzierte mittlere langsame Permeabilität P'_s für die Grad-II-Gliome. Zwischen diesen und den restlichen Gruppen nehmen die Metastasen eine mittlere Stellung ein.

Eine Unterscheidung sowohl zwischen den Metastasen und den Meningeomen ($P = 0,043$) als auch dem Grad II der Gliome und dem Grad III ($P = 0,010$) beziehungsweise Grad IV ($P = 0,005$) war möglich. Diese war allerdings gegenüber der Vaskularisation geringer signifikant.

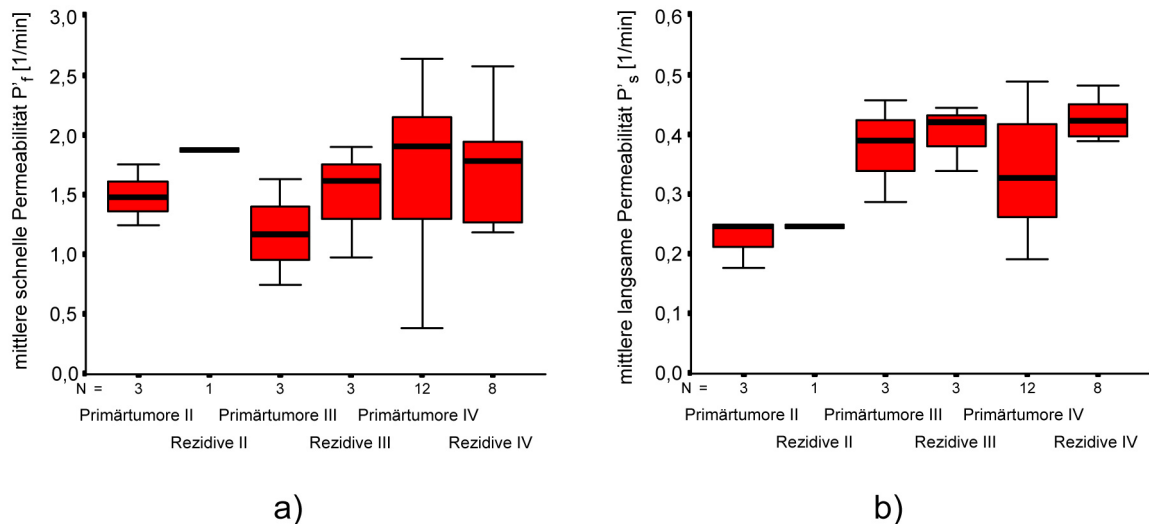


Abbildung 44 a-b: Boxplots der mittleren Permeabilitäten der einzelnen Gliomgrade bei jeweiliger Unterteilung in Primärtumore und Rezidive

a) Darstellung der mittleren schnellen Permeabilität P'_f
b) Darstellung der mittleren langsamen Permeabilität P'_s

Eine Aufteilung der einzelnen Gliomgrade in Primärtumore und Rezidive zeigte, daß die rezidivierend auftretenden Tumore teilweise höhere Permeabilitäten als die Primärtumore gleichen Grades aufwiesen (s. Abbildung 44 a-b). So galt dies für die mittleren schnellen Permeabilitäten P'_f der Grade II und III, ebenfalls aber auch für die mittleren langsamen Permeabilitäten P'_s der Grade II und IV. Außerdem lagen die Mediane der primären Grad-II-Gliome in beiden Abbildungen jeweils unter denen der Grad-IV-Tumore. Eine kontinuierliche Zunahme der Permeabilitäten von niedriggradigen zu hochgradigen Gliomen konnte nicht eindeutig beobachtet werden.

5.2.4 Mittlere interstitielle Volumina und mittleres Zellvolumen

Auf Grund des sowohl bei diesen beiden Volumina bestehenden direkten mathematischen Zusammenhangs (s. Kapitel 4.3.4, Gl. 28) als auch durch die sich gegenseitig ergänzende Beschreibung pathologischer Strukturen (beispielsweise Nekrosen) erfolgt hier eine gemeinsame Betrachtung dieser Parameter.

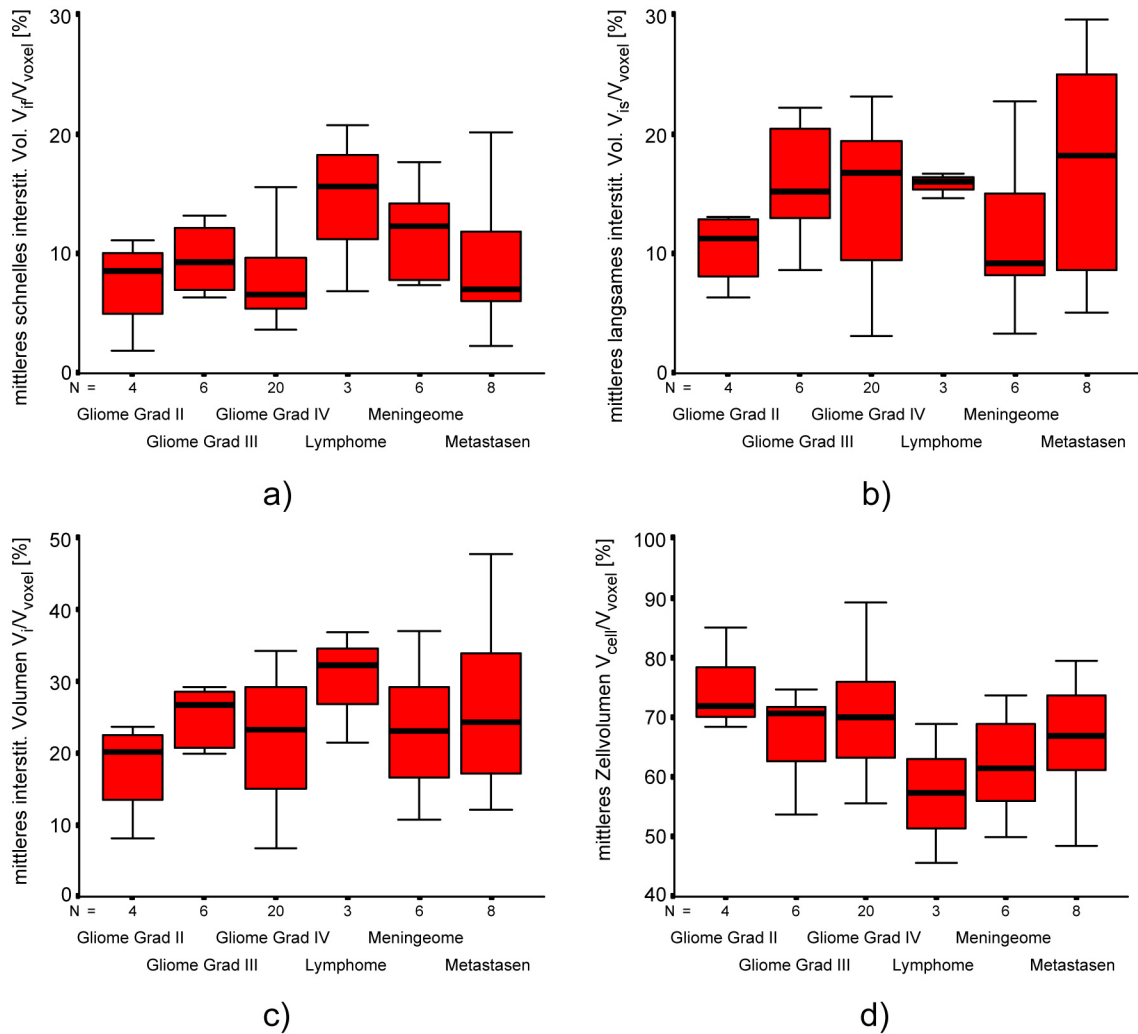


Abbildung 45 a-d: Boxplots der mittleren interstitiellen Volumina und des mittleren Zellvolumens

a-c) Darstellung des mittleren schnellen interstitiellen, des mittleren langsamen interstitiellen und des mittleren gesamten interstitiellen Volumens
d) Darstellung des mittleren Zellvolumens

Ähnlich wie die mittleren schnellen Permeabilitäten der Metastasen und der Gliome verhielten sich hier die mittleren schnellen interstitiellen Volumina dieser beiden Tumorarten (Abbildung 45 a). Eine Unterscheidung der Metastasen mittels deren Ursprungs (Bronchial- bzw. Nieren-CA) ergab ein analoges Ergebnis wie bei der Perfusion ($P = 0,057$, s. Kapitel 5.2.2). Das mittlere schnelle interstitielle Volumen der Meningeome war hier genauso wie dessen mittlere schnelle Permeabilität (s. Kapitel 5.2.3) erhöht. Hierbei ergaben sich signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen den Meningeomen und der Gruppe der Gliome ($P = 0,018$). Die Lymphome lagen im

Verhältnis zu den anderen Tumoren - verglichen mit den Darstellungen der vorhergehend betrachteten Parameter - hier im oberen Wertebereich.

Bezogen auf die mittleren langsamen interstitiellen Volumina (Abbildung 45 b) ist ein Anstieg dieser von den niedriggradigen zu den hochgradigen Gliomen zu erkennen. Dieses Verhalten weist auf eine Zunahme von schlecht versorgtem Tumorgewebe mit Anstieg der Malignität hin. Während die Meningeome in Abbildung 45 a eher eine Mittelstellung einnahmen, so ist ihr mittleres langsames interstitielles Volumen in Abbildung 45 b gegenüber den restlichen Tumorgruppen, abgesehen von den Grad-II-Gliomen, vermindert. Trotz der großen Variation der Werte des mittleren langsamen interstitiellen Volumens der Metastasen waren sich die Mediane und Mittelwerte sowohl dieser als auch der der Lymphome mit denen der Glioblastome ähnlich (s. Anhang Tabelle 6). Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorgruppen existierten hier nicht.

Gleiches galt auch für das gesamte mittlere interstitielle Volumen V_i/V_{voxel} (Abbildung 45 c). Dieses variierte innerhalb der Gliome gering (Grad II: M = 20,07 %, MW = 18,03 % \pm 3,42 %; Grad III: M = 26,69 %, MW = 25,26 % \pm 1,63 %; Grad IV: M = 23,31 %, MW = 22,41 % \pm 1,82 %). Während die Meningeome (M = 23,05 %, MW = 23,28 % \pm 3,92 %) und die Metastasen (M = 24,26 %, MW = 26,34 % \pm 4,44 %) den Glioblastomen glichen, lag das mittlere gesamte interstitielle Volumen der Lymphome (M=32,33 %, MW=30,17 \pm 4,56 %) darüber. Das einzige KM extravasierende Oligodendrogliom (Patient 21) hatte das höchste gesamte mittlere interstitielle Volumen (29,15 %) und das niedrigste mittlere Zellvolumen (53,74 %) innerhalb der Grad-III-Tumoren.

Das mittlere Zellvolumen in Abbildung 45 d stellte sich für die Gliome annähernd gleich dar. Zwar ist mit Hilfe der eingezeichneten Mediane mit zunehmendem Grad eine geringe Verminderung der Mediane erkennbar, das ist aber nicht signifikant. Dagegen zeigte sich etwas deutlicher eine Zunahme der mittleren Zellvolumina von den Lymphomen über die Meningeome bis hin zu den Metastasen. Letztere sind in der Darstellung den Verteilungen der höhergradigen Gliome ähnlich.

Die nachfolgende Aufteilung der Gliome in Primärtumore und Rezidive beschränkt sich auf die Betrachtung des gesamten mittleren interstitiellen Volumens und des mittleren Zellvolumens.

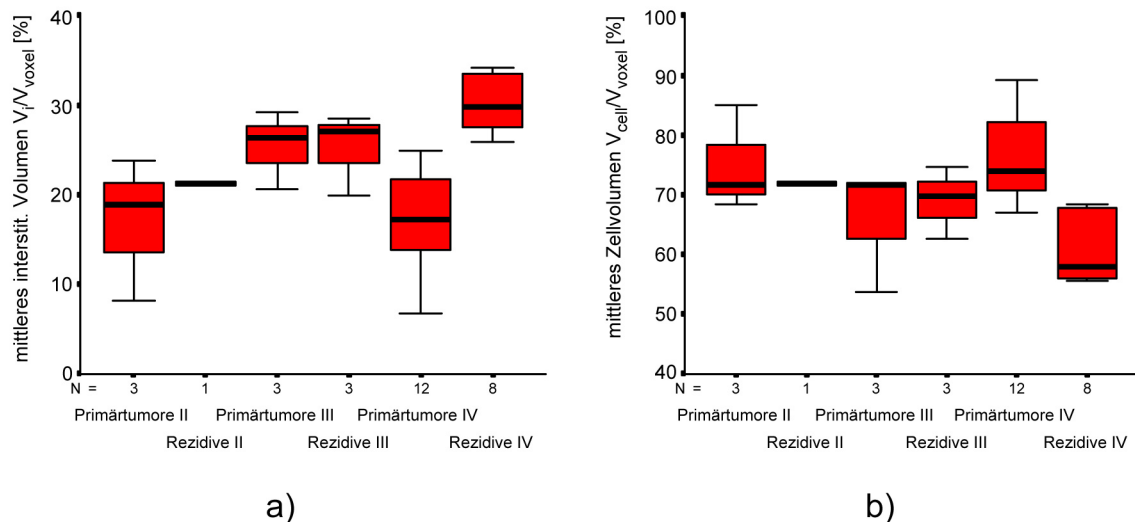


Abbildung 46 a-b: Boxplots des mittleren gesamten interstitiellen Volumens V_i/V_{voxel} und des mittleren Zellvolumens $V_{\text{cell}}/V_{\text{voxel}}$ der einzelnen Gliomgrade bei jeweiliger Unterteilung in Primärtumore und Rezidive

a) Darstellung des mittleren gesamten interstitiellen Volumens V_i/V_{voxel}

b) Darstellung des mittleren Zellvolumens $V_{\text{cell}}/V_{\text{voxel}}$

Die mittleren interstitiellen Volumina zeigen in Abbildung 46 a einen Anstieg von den Primärtumoren Grad II bis zu den Grad-IV-Rezidiven. Eine Ausnahme bilden hier die Primärtumore mit Grad IV. Verglichen mit Abbildung 46 a zeigten die Mediane bei den mittleren Zellvolumina (Abbildung 46 b) - abgesehen vom Median der Grad-IV-Rezidive - keine so deutlichen Unterschiede.

Die durch die Aufteilung erhaltenen statistischen Ergebnisse wiesen bei der Exploration für das mittlere schnelle interstitielle Volumen auf eine mögliche Differenzierung zwischen den Primärtumoren des Grades III und des Grades IV mit $P = 0,009$ hin. Des weiteren zeigte sich anhand der P-Werte für alle interstitiellen Volumina und das Zellvolumen, daß zwischen den Primärtumoren und den Rezidiven des Grades IV Unterschiede bestehen (s. Anhang, Tabelle 8).

5.3 Tumordifferenzierung anhand der untersuchten Parameter

5.3.1 Darstellung der verschiedenen Tumorgruppen

Bisher wurden die einzelnen Tumorgruppen anhand der jeweiligen Mittelwerte der zu einer Gruppe gehörenden Tumore beschrieben. In diesem Kapitel soll nun eine Übersicht über das Verhalten der unterschiedlichen Tumorgruppen zueinander mit Hilfe aller Tumore der entsprechenden Dignität gegeben werden. Hierfür wurde in den nachfolgenden Diagrammen jeder Voxel eines jeden Tumors mit seinen zugehörigen beiden Parametern dargestellt. Tumore, die zu der gleichen Tumorart gehören, wurden gemeinsam einer Farbe zugeordnet. Auf eine Darstellung der Lymphome wurde wegen der geringen Fallzahl verzichtet.

Zuerst soll das $rCBV$ gegenüber dem $rCBF$ der verschiedenen Tumore betrachtet werden, da diese beiden Parameter in den vorangegangenen Kapiteln eine gute Möglichkeit zur Differenzierung der einzelnen Tumore zeigten.

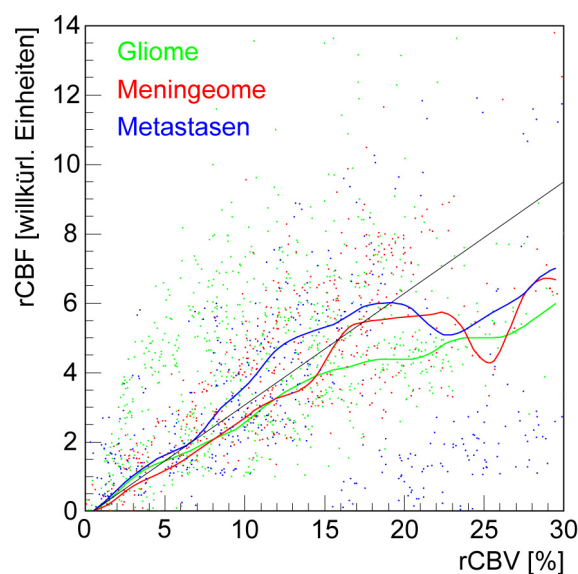


Abbildung 47: Darstellung des Verhaltens des $rCBV$ gegenüber des $rCBF$ von allen Tumoren einer Tumorgruppe

Für jede Tumorart ist in der entsprechenden Farbe (Gliome [grün], Meningeome [rot] und Metastasen [blau]) eine Ausgleichsline des mittleren $rCBF$ gegenüber dem mittleren $rCBV$ eingezeichnet. Den zuerst annähernd linearen Anstieg der Perfusion gegenüber der Vaskularisation verdeutlicht die schwarze Gerade.

In Abbildung 47 sind als Streudiagramm die einzelnen Tumore nach Tumorarten - Gliome, Meningeome und Metastasen - farblich dargestellt. Gleichzeitig ist für jede Tumorgruppe in der entsprechenden Farbe eine Ausgleichsline des mittleren $rCBF$ gegenüber dem mittleren $rCBV$ eingezeichnet. Anhand der schwarzen Gerade kann man einen annähernd linearen Anstieg dieser einzelnen Ausgleichslinien bis zu einem $rCBV$ von ungefähr 20 % erkennen. Nach diesem Punkt flachen diese Linien ab, so daß im Mittel zwischen einem $rCBV$ von ca. 20-30 % sich die mittlere Perfusion bei 4-7 wE befindet. Mit Hilfe dieser Darstellung ist somit trotz des zunehmenden Blutvolumens der Tumore eine Begrenzung der Tumorperfusion ersichtlich.

Die Abbildung 48 zeigt das Streudiagramm der $rCBV$ und der gesamten interstitiellen Volumina der unterschiedlichen extravasierenden Tumore. Anhand des interstitiellen Volumens V_i/V_{voxel} ergaben sich meist zusammen mit dem Zellvolumen Rückschlüsse auf pathologische Veränderungen wie Nekrosen. Außerdem zeigten diese beiden Parameter - bei beispielsweise den Glioblastomen und Meningeomen - trotz vergleichbarer hoher Werte, eine in der Darstellung unterschiedliche Verteilung (s. Kapitel 5.1.2.4 und 5.1.2.6). Deswegen erfolgt hier nun eine Gegenüberstellung dieser beiden Parameter.

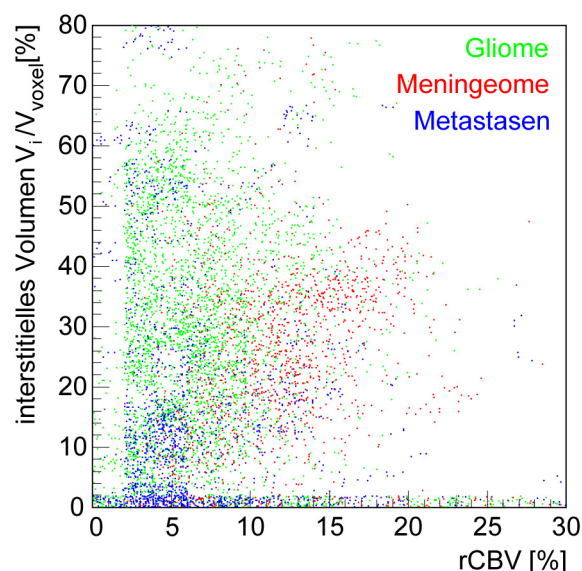


Abbildung 48: Darstellung des Verhaltens des $rCBV$ gegenüber dem interstitiellen Volumen V_i/V_{voxel} von allen Tumoren einer Tumorgruppe

Die Farbkodierung entspricht der in Abbildung 47.

In der vorstehenden Abbildung 48 zeigt sich, daß für die Meningeome bei zunehmendem interstitiellen Volumen auch die Vaskularisation zunimmt. Für die Gruppe der Gliome und der Metastasen gilt dies nicht. So ist bei diesen beiden Tumorgruppen bei einem hohen interstitiellen Volumen die Vaskularisation eher gering. Ist bei den Gliomen das gesamte interstitielle Volumen auf über 10 % erhöht, dann ist das *rCBV* meist kleiner als 10 %. Weiterhin befindet sich eine über 10 % erhöhte Vaskularisation bei Gliomen mit einem interstitiellen Volumen zwischen 20-40 %. Metastasen ähneln in der Abbildung den Gliomen, allerdings zeigen sie ein höheres *rCBV* bei einem niedrigen (ca. 20 %) gesamten interstitiellen Volumen.

5.3.2 Darstellung der Gliomgrade mittels mittlerem *rCBF* und *rCBV*

Wurden im vorhergehenden Kapitel Unterschiede zwischen den verschiedenen Tumorgruppen beschrieben, so soll nun in diesem und dem darauffolgenden Kapitel auf die Differenzierung zwischen den Graden der Gliome als größte untersuchte Tumorgruppe eingegangen werden. Es wurde bereits erwähnt, daß sich hierfür besonders gut das mittlere *rCBV*, aber auch der mittlere *rCBF* eignet. Ebenfalls erfolgte in den vorangegangenen Kapiteln ein Überblick über die Darstellung der einzelnen Gliomgrade und der jeweiligen entsprechenden Primärtumore gegenüber den Rezidiven.

Eine Übersicht über das Verhalten der Gliome der einzelnen Patienten gibt Abbildung 49 mittels einer Auftragung der mittleren *rCBF* über den mittleren *rCBV*.

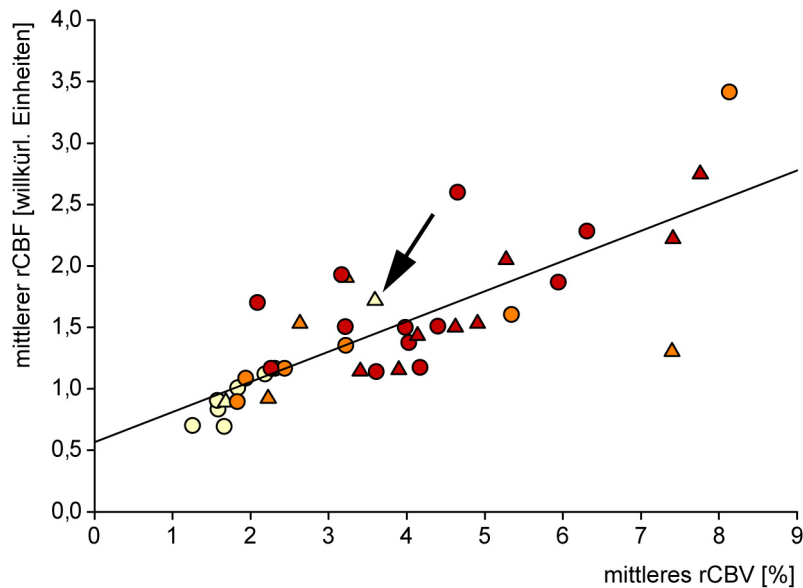


Abbildung 49: Darstellung der Gruppe der Gliome anhand des mittleren $rCBF$ und des mittleren $rCBV$ eines jeden Patienten

Grad II ist gelb, Grad III orange, und Grad IV ist rot gekennzeichnet. Primärtumore sind als Kreise, Rezidive als Dreiecke dargestellt. Zusätzlich ist die Regressionsgerade eingezeichnet. Der schwarze Pfeil kennzeichnet ein Grad-II-Rezidiv (Patient 8).

Die Gruppe der Grad-II-Tumore (gelb) kann - aus Abbildung 49 ersichtlich - relativ gut gegenüber den beiden anderen Graden abgegrenzt werden. Im Gegensatz dazu ist eine Separation von Tumoren des Grades III (orange) von Tumoren mit Grad IV (rot) zuerst schlecht möglich. Man kann jedoch erkennen, daß 70 % der Tumore mit Grad III unterhalb eines mittleren $rCBV$ von 3,5 % und eines mittleren $rCBF$ von 2 liegen. 75 % der Grad-IV-Tumore hingegen befinden sich oberhalb dieser genannten Grenze. Vergleicht man innerhalb einer Gruppe die Primärtumore (Kreise) mit den Rezidiven (Dreiecke), so stellen sich beide größtenteils ähnlich dar. Nur vereinzelt kann eine Tendenz der Rezidive zu einer wesentlich höheren mittleren Perfusion und/oder zu einem höheren $rCBV$ beobachtet werden. So ist dies zum Beispiel der Fall bei dem in der Abbildung mit einem schwarzen Pfeil markierten Patienten mit Grad-II-Rezidiv (Patient 8). Ähnlich wie in Abbildung 47 aus Kapitel 5.3.1 ist in Abbildung 49 die Regressionsgerade zur Verdeutlichung des linearen Zusammenhangs zwischen den mittleren $rCBF$ und den mittleren $rCBV$ eingezeichnet. Für die beiden Parameter zeigte sich eine Korrelation nach Spearman mit $r = 0,788$ für $P = 0,01$.

5.3.3 Gliomdifferenzierung mittels dMRT-Tumorgrading

Für eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Gliomgraden ergab sich auf Grund der vorhergehenden Betrachtungen die Vaskularisation als geeignetster Parameter. Um jedoch eine verlässliche Methode zur Gliomgraddifferenzierung - basierend auf der mit dynamischer MRT ermittelten Vaskularisation - zu erhalten, ist es wichtig, daß eine gute Korrelation zwischen dieser Methode und der histologischen Gradeinteilung nach der WHO besteht. Nach der histologischen Einteilung der WHO wird der Tumorgrad anhand des Tumorbereichs bestimmt, welcher die stärksten pathologischen Veränderungen aufweist. Zu diesen zählen unter anderem die Mitoserate, die Höhe der Zelldichte und pathologisch veränderte Gefäße beziehungsweise die Neoangiogenese von Gefäßen. Der zuletzt erwähnte Punkt ist ein Grund für die unterschiedliche Vaskularisation der einzelnen Gliomgrade. Erkennen kann man dies an der Standardabweichung des *rCBV* der einzelnen Voxel in einem ROI eines Tumors. Man erhält so ein Maß für die in diesem Falle inhomogene Verteilung des Gefäßvolumens. Einen Überblick über die Standardabweichung des *rCBV* der verschiedenen Tumorgruppen beziehungsweise Gliomgrade zeigt Tabelle 9 (s. auch Anhang, Tabelle 5).

Tabelle 9: Übersicht über die Standardabweichung des *rCBV*

Tumorart	Standardabweichung des <i>rCBV</i> [%]	
	Wertebereich	Median
Gliome Grad II	0,86 – 2,49	1,24
Gliome Grad III	1,55 – 5,61	2,42
Gliome Grad IV	1,54 – 6,38	3,35
Lymphome	2,64 – 3,11	2,84
Meningeome	2,88 – 10,35	5,44
Metastasen	1,64 – 6,08	3,79

Die stärkste ungleichmäßige Verteilung des Gefäßvolumens innerhalb der Gruppe der Gliome sieht man in Tabelle 9 bei den Grad-IV-Gliomen. Dies spiegelt das schon vormals beschriebene Verhalten (s. Kapitel 5.1.2.4) dieser Tumorgruppe wider, in der

neben niedrig vaskularisierten Tumorbereichen auch Bereiche mit überdurchschnittlich hoher Vaskularisation vorkamen. Die hier beschriebenen Inhomogenitäten treten nicht nur innerhalb eines Tumors auf, sondern sind auch bei den verschiedenen Tumortypen unterschiedlich ausgeprägt (vgl. Mediane in Tabelle 9). Diesbezüglich ist speziell in der Gruppe der Gliome eine Zunahme der Mediane der Standardabweichung von niedriggradigen zu höhergradigen Tumoren erkennbar.

Diese unterschiedliche Vaskularisation spiegelte sich auch in den Histogrammen des *rCBV* der einzelnen Gliomgrade wider. Die folgende Abbildung 50 soll einzelne Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den Tumorgaden hervorheben.

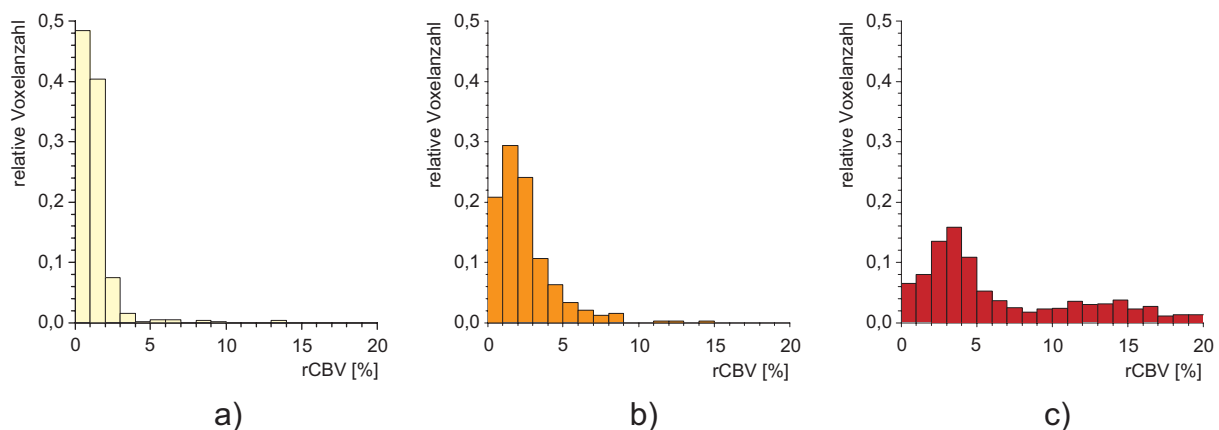


Abbildung 50 a-c: Histogramme der Vaskularisationsverteilung in Gliomen

- a) Vaskularisationshistogramm eines Patienten mit einem WHO-Grad-II-Gliom (Patient 3)
- b) Vaskularisationshistogramm eines Patienten mit einem WHO-Grad-III-Gliom (Patient 12)
- c) Vaskularisationshistogramm eines Patienten mit einem WHO-Grad-IV-Gliom (Patient 36)

In Abbildung 50 a-c sind die Unterschiede in der jeweiligen charakteristischen Verteilung des Gefäßvolumens sowohl zwischen den verschiedenen Gliomgraden als auch innerhalb eines Tumors (bzw. eines Grades) zu erkennen. In allen vorstehend abgebildeten Histogrammen sieht man, daß die relative Voxelanahl in Richtung höherer *rCBV* abnimmt. Ausnahmen stellen hier maximal die ersten drei Kanäle bei den Grad-III- und Grad-IV-Tumoren dar. Die Abnahme der relativen Voxelanahl zeigt sich in den meisten Fällen exponentiell. Bei den Grad-IV-Tumoren sieht man größtenteils

Unter Berücksichtigung des Tumoranteils mit der höchsten Vaskularisation ließ sich auf Grund dieser Beobachtungen mittels entsprechend gesetzter Schwellen ein Tumorgradingsystem entwickeln. Dieses erlaubte - im Gegensatz zur Beurteilung der visuellen Darstellung der Tumore in den Parameterbildern - eine einfachere und objektivere Möglichkeit der Differenzierung. Da es durchaus mehrere Möglichkeiten für eine Wahl der Schwellen gibt, wurde geprüft, bei welchem anteilmäßigen Tumolvolumen mit einem bestimmten $rCBV$ die Übereinstimmung zwischen den beiden Gradingsystemen maximal ist (s. Abbildung 51).



a) Darstellung der optimalen Schwellen zur Abgrenzung von Grad II gegenüber Grad III und IV
b) Darstellung der optimalen Schwellen zur Abgrenzung von Grad IV gegenüber Grad II und III

104

Tumorzusammenhang, wobei bei der Abnahme dessen gleichzeitig das $rCBV$ des Tumorzusammenhangs zunimmt. So waren die im folgenden verwendeten zwei Schwellen lediglich Beispiele für mehrere alternativ zu verwendende Grenzwerte. Dabei würde jede der anderen alternativen Schwellen zu der gleichen Anzahl von Übereinstimmungen zwischen den beiden Gradingssystemen führen. Für das dMRT-Grading wurden die nachfolgenden Schwellenwerte benutzt: Haben mehr als 10 % der Tumorzusammenhang ein $rCBV$ von über 4 %, so liegt ein Grad-III-Tumor vor. Bei Grad-IV-Tumoren müssen ebenfalls mehr als 10 % der Tumorzusammenhang ein $rCBV$ von über 7 % aufweisen. Die genannten Schwellen sind exemplarisch in der Abbildung 52 eingezeichnet.

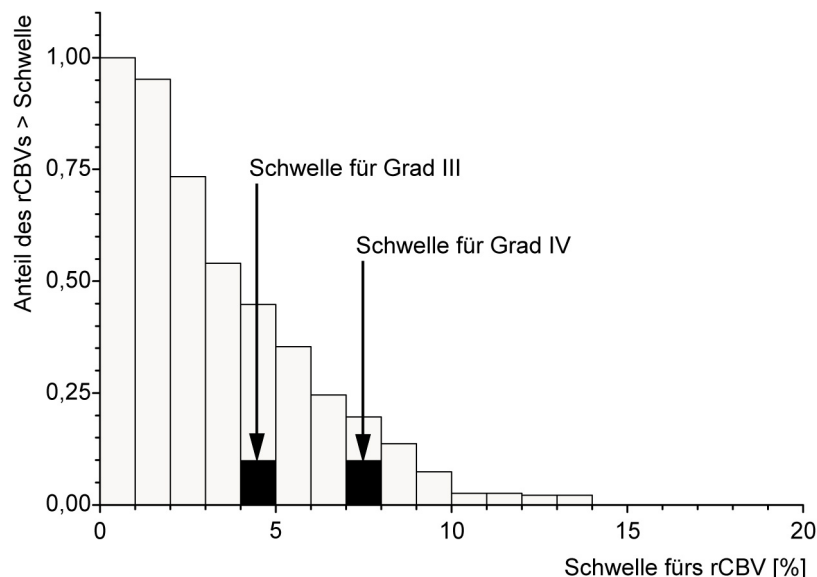


Abbildung 52: Beispiel eines Histogramms der Vaskularisation mit eingezeichneten Schwellen

Aufgetragen ist das anteilmäßige Tumorzusammenhang mit einem $rCBV$, welches über einer bestimmten Schwelle liegt, gegenüber der entsprechenden Schwelle am Beispiel von Patient 22. Zusätzlich eingezeichnet sind die beiden Schwellen, mit denen zwischen Grad II und Grad III bzw. zwischen Grad III und Grad IV unterschieden wird.

Aus der Abbildung anhand eines Beispiels (Patient 22) eines histologisch mit WHO-Grad III-IV eingestuften Tumors ist ersichtlich, daß der Tumorzusammenhang mit einem $rCBV$ von mehr als 7 % größer ist als 0,10 (10 %). Somit überschreitet er die oben für Grad IV definierte Schwelle und wird dementsprechend als Grad-IV-Tumor eingestuft. Der

Vergleich der Ergebnisse dieses auf der Vaskularisation beruhenden Gratings mit denen des histologischen WHO-Gratings ist in Abbildung 53 dargestellt.

dMRT-Grading				
4		4	2	15
3	3	6		5
2	6			
	II	III	III-IV	IV
	Histologisches WHO-Grading			

Abbildung 53: Vergleich des histologischen WHO-Gratings mit dem dynamischen MRT-Grading

Es wurden alle Patienten mit Gliomen, außer denen mit WHO-Grad I, mit in das Grading einbezogen. Von diesen insgesamt 41 Patienten stimmten nach dem dMRT-Grading exakt 27 mit dem histologischen Grading überein. Zwei Patienten mit histologischem Grad III-IV unterschieden sich im dMRT-Grading um eine halbe Gradingeinheit. Zwischen den beiden verschiedenen Gradingssystemen gab es eine Übereinstimmung in 71 % der Fälle. Auf der Grundlage eines statistischen Fehlers von 2 σ stimmten die beiden Systeme minimal mit 59 % und maximal mit 82 % überein.

Für diejenigen Patienten, bei denen das dMRT-Grading mit dem histologischen Grading nicht übereinstimmte, existierten mehrere Gründe. So handelte es sich bei den histologisch als Grad III beziehungsweise III-IV eingestuften Gliomen fast ausschließlich um Rezidive oder teilresizierte Tumore. Bei den zuletzt erwähnten ist eine partielle Tumorneubildung nicht auszuschließen, weswegen auch in diesen Fällen die Zuordnung zum maligneren Grad 4 durch das dMRT-Grading zu erklären ist. Ähnliches gilt auch für die histologisch eingestuften Grad-II-Gliome, die mittels des dMRT-Gratings als Grad 3 eingestuft wurden. Hierbei handelt es sich bei einem Patienten (Patient 8) um ein Rezidiv, während bei einem anderen (Patient 10) die histologische Einstufung über ein halbes Jahr zurücklag. Somit ist es möglich, daß sich - bezogen auf

den zuletzt genannten Fall - durchaus auch höhermalignere Areale entwickelt haben könnten. Auffällig hingegen ist, daß ein Großteil der durch das dMRT-Grading zu niedrig (Grad 3) eingestuften Grad-IV-Gliome Primärtumore waren. Diese verhielten sich auch bei der Betrachtung ihrer Parameterbilder eher wie Grad-III-Gliome. Zu diesen zu niedrig eingestuften Grad-IV-Gliomen zählte auch der Patient (Patient 42, s. Kapitel 5.1.3.3) mit einem nichtanreichernden Glioblastom. Das Ergebnis des dMRT-Gradings wies - trotz der niedrigeren Einstufung dieses Tumors - auf einen höhermalignen Tumor hin.

6 DISKUSSION

Mit dem in dieser Arbeit verwendeten Verfahren der dMRT war es erstmals möglich, nicht-invasiv Aussagen gleichzeitig über mehrere physiologische Parameter in Hirntumoren zu treffen. Für die Diagnosefindung, eine nähere Differenzierung und eine bessere Malignitätseinstufung der verschiedenen Tumore können diese Parameter zusätzliche Informationen liefern.

Nachfolgend wird zunächst die verwendete MRT-Sequenz und das benutzte pharmakokinetische Modell des hier zugrundeliegenden dMRT-Verfahrens diskutiert. Daran anschließend erfolgt die Diskussion der Eignung der verschiedenen Parameter hinsichtlich der Fragestellung zur Tumordifferenzierung. Hierbei wird neben dem Verhalten der Tumore nicht-glialen Ursprungs auch das der einzelnen Gliomgrade zueinander erörtert werden. Des weiteren soll die Nützlichkeit des auf Grund der Zielsetzung entwickelten in-vivo-Gradings für die Gruppe der Gliome diskutiert werden. Letztlich wird Stellung genommen zur Eignung der hier ermittelten Parameter hinsichtlich einer besseren Malignitätseinstufung von Tumoren gegenüber den Aussagen konventioneller MRT-Aufnahmen. Auf Ergebnisse, die über die anfängliche Zielsetzung hinaus erhalten wurden, wird abschließend eingegangen.

6.1 Dynamisches Meßverfahren

Im Bereich der dMRT finden zwei unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der verschiedenen Parameter Anwendung.

Die erste benutzt T1-gewichtete Sequenzen und basiert - wie vormals beschrieben - auf Messungen der Veränderung der T1-Relaxation, verursacht durch den „First-Pass“ des KM-Bolus und den KM-Verlust in den extravasalen Raum (Hacklander et al., 1997). Die zweite Methode wird häufiger angewandt, weil sie es unter anderem erlaubt, in kürzerer Zeit mehr Schichtaufnahmen anzufertigen. Hierbei finden T2*-gewichtete Sequenzen Verwendung, die sensitiv für den Suszeptibilitätseffekt sind. Somit zeigt sich bei der Gefäßpassage des paramagnetischen KM eine Erniedrigung der Signalintensität. Problematisch ist bei diesem Verfahren, daß im Bereich der gestörten BHS bei

Hirntumoren ein Teil des KM in das Interstitium übertritt und der daraus resultierende T1-Effekt den gemessenen Suszeptibilitätseffekt beeinflusst. Durch den nun insgesamt geringeren gemessenen Signalabfall wird das Blutvolumen unterschätzt (Hacklander et al., 1997). Ein weiterer Nachteil dieser Methode ist die Tatsache, daß nur relative Blutvolumina bestimmt werden können. Eine absolute Quantifizierung - wie die der Perfusion oder des Blutvolumens - ist nach einer neueren Studie selbst unter Berücksichtigung des arteriellen Signal-Zeit-Verlaufs ohne Kenntnisse der mikrovaskulären Architektur des untersuchten Gewebes nicht möglich (Kiselev, 2001).

Im Gegensatz hierzu erlaubte die hier für die dynamische Bildgebung verwendete T1-gewichtete Sequenz quantitative Messungen (Hacklander et al., 1997) und eine gute räumliche Auflösung, verglichen mit EPI-Sequenzen (Haase, 1990). Im Vergleich zu Verfahren, die auf dem Suszeptibilitätseffekt beruhen, existierte hier keine Unterschätzung des Blutvolumens auf Grund des T1-Effekts (Uematsu et al., 2001; Uematsu et al., 2000; Zhu et al., 2000). Bei jedoch sehr hohen KM-Konzentrationen, wie sie beim KM-Bolus auftreten, zeigte sich ein T2*-Effekt in der in dieser Arbeit verwendeten T1-gewichteten IR-TurboFLASH-Sequenz. Dadurch läßt sich der Übergang zwischen dem Bolus und der Extravasation schlechter abgrenzen. Abhilfe kann hier die Verwendung einer Doppel-Echo-Sequenz mit einer T1- und einer T2-Wichtung liefern (Heiland et al., 1999; Uematsu et al., 2001; Vonken et al., 2000). Aus einer bei der hier verwendeten Methode möglicherweise erfolgten ungenauen Trennung zwischen dem Bolus und der Extravasation würde sich für bestimmte CBV eine Überschätzung der Werte - wie in der Literatur beschrieben - ergeben (Hacklander et al., 1997). Diese Überschätzung würde dann insgesamt zu einem systematischen Fehler für die einzelnen bestimmten Parameter führen. Wie groß dieser entstandene Fehler wäre, müßten weitere Untersuchungen klären. Hierfür wäre ein Vergleich zwischen den mit der hier verwendeten Methode bestimmten Parameter und denen mit anderen Verfahren ermittelten Parametern anhand derselben Patienten sinnvoll.

6.2 Pharmakokinetisches Modell

Für die Auswertung der erhaltenen dynamischen Meßdaten existieren mehrere pharmakokinetische Modelle (Brix et al., 1991; Larsson et al., 1990; Tofts und Kermode, 1991), welche alle auf zwei Kompartimenten beruhen. Von diesen Modellen ist in unterschiedlichen Variationen das von Tofts et al. am weitesten bei der Untersuchung von Hirntumoren verbreitet (Tofts et al., 1999). Der KM-Austausch zwischen dem Gefäß und dem Gewebe wird hier mit zwei unterschiedlichen Ratenkonstanten beschrieben. Die erste spiegelt den Übertritt des KM aus dem Gefäßlumen in das Gewebe wider, die zweite die KM-Bewegung in der Gegenrichtung. Hierbei wird die Permeabilität nicht direkt beschrieben, sondern indirekt mit Hilfe der ersten Ratenkonstante k^{PS} in Form des Permeabilitätsflächen-(PS)-Produktes ausgedrückt. Da bei allen Varianten dieses Modells der direkte Anteil der Vaskularisation am Signal nicht berücksichtigt wurde, wird k^{PS} überschätzt oder das Modell versagt unter bestimmten Umständen vollständig (Buckley, 2002). Selbst eine Modifikation des ursprünglichen Modells (Tofts, 1997), welche den Signalbeitrag der Vaskularisation beachtet, kann das Problem nur für kurz andauernde Messungen beheben. Gleichzeitig zeigt es immer noch eine leichte Überschätzung von k^{PS} und eine Unterschätzung des Plasmavolumens (Buckley, 2002).

Auf Grund sowohl der Hinweise in den Arbeiten von Wedeking et al. (Wedeking et al., 1990) und Port et al. (Port et al., 1999) als auch durch den Vergleich von Modellen mit unterschiedlicher Kompartimentanzahl mit dem real gemessenen Signal wurde ein Modell mit drei Kompartimenten benutzt (Ludemann et al., 2000). Das hier verwendete Modell erlaubte eine gleichzeitige Bestimmung der einzelnen verschiedenen Parameter, wie unter anderem des $rCBV$, der Permeabilitäten und der interstitiellen Volumina. Für eine korrekte Bestimmung der interstitiellen Volumina ist es notwendig, die vollständige KM-Extravasation in das Gewebe abzuwarten. Wegen der dafür benötigten längeren Meßzeit und des zuvor beschriebenen Fehlers des Modells von Tofts kann allein deshalb dieses hierfür nicht verwandt werden. Weiterhin beschreibt das Modell von Tofts die Permeabilität in Form des Permeabilitätsflächen-Produktes. Wie erwähnt, wird dieses bei Tofts überschätzt und ist stark abhängig von der Gefäßendotheloberfläche. Vaquero et al. zeigte, daß eine positive Korrelation zwischen dieser Gefäßendotheloberfläche und dem Ausmaß der VPF-Expression (oder auch

VEGF) bei Glioblastomen existiert (Vaquero et al., 2000). Andere Studien wiesen eine Abhängigkeit der Vaskularisation und des Grades bei Gliomen von der VEGF-Expression (Chaudhry et al., 2001) oder eine Abhängigkeit des Gliomgrades von der mittleren Gefäßdichte (MVD) nach (Leon et al., 1996). Für die Gruppe der Gliome resultiert aus diesen Ergebnissen zum einen eine stärkere Vaskularisation mit zunehmendem Grad, zum anderen aber vor allem auch gleichzeitig eine zunehmende Gefäßoberfläche. Somit ist das Permeabilitätsflächen-Produkt stark von der Vaskularisation abhängig. Um diesen Effekt zu vermeiden, wurden in der verwendeten Methode die Permeabilitäten $P'_f = 2P_f / \bar{r}$ und $P'_s = 2P_s / \bar{r}$ in Abhängigkeit vom mittleren Gefäßradius \bar{r} beschrieben. Gefäßuntersuchungen an Astrozytomen unterschiedlichen Grades ergaben - bezogen auf den mittleren Gefäßdurchmesser - keine signifikanten Unterschiede zwischen niedriggradigen und anaplastischen Astrozytomen (Wesseling et al., 1998). Einen höheren mittleren Gefäßdurchmesser wiesen gegenüber diesen beiden Tumoruntergruppen die Glioblastome auf. Insgesamt dürften zumindest die für die Gliome mittels des mittleren Gefäßradius beschriebenen Permeabilitäten einer geringeren Beeinflussung unterliegen als die von der Gefäßoberfläche abhängigen. Durch die hier verwandte Beschreibung der Permeabilitäten ist ein direkter Vergleich zu der Permeabilität von Tofts beispielsweise nicht mehr möglich.

Die durch das hier benutzte Modell bestimmten Parameter können durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst werden. Initial wurde angenommen, daß der KM-Transport nur durch Diffusion geschieht. Sollten zusätzliche Transportmechanismen existieren, würden die bestimmten Parameter verfälscht werden (Ludemann et al., 2000). Eine weitere fundamentale Frage ergibt sich aus der Anordnung der einzelnen beschriebenen Kompartimente zueinander. So wurde hier nur ein KM-Austausch zwischen dem Blut und dem jeweiligen interstitiellen Kompartiment angenommen und zugelassen. Ein Austausch direkt zwischen den beiden interstitiellen Kompartimenten wurde ausgeschlossen. Detaillierte Untersuchungen der beiden mit dieser Methode bestimmten Permeabilitäten lieferten unter anderem den Hinweis, daß ein KM-Übertritt zuerst vom Blut in das schnell anreichernde und dann von dort weiter in das langsam anreichernde interstitielle Kompartiment wahrscheinlich sei (Ludemann et al., 2002). Auf Grund der damit vorwiegend verbundenen Nachteile - wie eine längere Berechnungszeit der einzelnen Parameter - wurde dieser Ansatz bei der Entwicklung

des Modells nicht benutzt. Ferner würden sich aus der Verwendung dieses Ansatzes keine wesentlichen Beeinflussungen der berechneten Parameter ergeben (Ludemann et al., 2000).

Um den Einfluß der vorhergehend beschriebenen Faktoren letztlich auf die erhaltenen Ergebnisse zu klären, bedarf es weiterer genauerer Studien und Computersimulationen. Im Gegensatz zu bisherigen Verfahren bot jedenfalls das hier verwendete als bisher einziges die Möglichkeit, die erwähnten Parameter gleichzeitig zu ermitteln.

6.3 Unterscheidung der Tumore anhand der ermittelten Parameter

In diesem Kapitel soll der Stellenwert der verschiedenen bestimmten Parameter hinsichtlich der Tumordifferenzierung erläutert werden. Auf Grund der in den bisherigen Studien unterschiedlichen verwendeten Sequenzen und pharmakokinetischen Modellen zur Bestimmung der einzelnen Parameter ist ein direkter quantitativer Vergleich mit den in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnissen schwer möglich. Deswegen wird im folgenden vorwiegend auf die qualitativen Aussagen der anderen Arbeiten eingegangen und diese in Relation zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit gesetzt.

Die Vaskularisation eignete sich für die Tumordifferenzierung am besten. Bei Gliomen ist sie einer der häufigsten untersuchten Tumorparameter. In bereits zuvor veröffentlichten Ergebnissen dieser Arbeit zeigten die verschiedenen Gliomgrade besonders deutliche Veränderungen hinsichtlich der Darstellung der Vaskularisation (Grieger et al., 1999; Ludemann et al., 2001). Die beobachtete Zunahme des Blutvolumens mit ansteigendem Gliomgrad wurde sowohl histologisch nachgewiesen (Leon et al., 1996) als auch bereits in früheren dMRT-Studien beschrieben (Aronen et al., 1994; Grieger et al., 2001; Hacklander et al., 1995; Hacklander et al., 1996; Knopp et al., 1999; Lam et al., 2001; Law et al., 2004b; Lee et al., 2001; Preul et al., 2003; Shin et al., 2002; Yang et al., 2002; Zhu et al., 2000). Im Vergleich zu einigen dieser Studien (Aronen et al., 1994; Hacklander et al., 1995; Knopp et al., 1999; Sugahara et al., 2001) waren die Unterschiede - bezogen auf das Blutvolumen - zwischen den einzelnen Gliomgraden in der vorliegenden Studie größer. Eine mögliche Ursache hierfür mag in der absoluten Bestimmung der Parameter hier im Gegensatz zu den normalisierten

Werten durch Verwendung eines Referenz-ROIs liegen, da die Benutzung eines zusätzlichen ROI mit Fehlern behaftet sein kann.

Statistisch konnte anhand der mittleren *rCBV* innerhalb der Gruppe der Gliome signifikant zwischen den Graden II und III beziehungsweise II und IV unterschieden werden, nicht aber zwischen den Graden III und IV. In anderen Arbeiten hingegen war eine Unterscheidung auch zwischen den Grad-III- und Grad-IV-Gliomen möglich (Law et al., 2004b; Lee et al., 2001; Preul et al., 2003). Dies kann möglicherweise mit der jeweiligen Gruppengröße der untersuchten Grad-III- und Grad-IV-Gliome und der ausschließlichen Verwendung von Primärtumoren zusammenhängen. In den Studien von sowohl Lee et al. als auch Law et al. wurden nur Primärtumore untersucht. Zudem war bei Lee et al. außerdem auch die jeweilige Gruppengröße der höhergradigen Gliome (Grad III und IV) gleichgroß. Letzteres galt auch für die Untersuchungen von Preul et al. Im Gegensatz zu diesen Studien war die Patientenzahl der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Grad-IV-Gliome doppelt so hoch wie die der Grad-III-Gliome. Zudem betrug der jeweilige Anteil der Rezidivtumore an den gesamten hier untersuchten Gliomen eines jeden Grades beim Grad II ca. 29 %, während er bei den Graden III und IV deutlich höher bei jeweils ungefähr 67 % lag. Neben der hier vorhandenen unterschiedlichen Gruppengröße könnte gerade der hohe Anteil der Rezidive die statistische Auswertung beeinflusst haben. So waren in der vorliegenden Untersuchung nicht nur Unterschiede bezüglich der Vaskularisation zwischen den Gliomgraden erkennbar, sondern, wenn auch nicht signifikant, innerhalb der jeweiligen Grade zwischen Primärtumoren und Rezidiven. In den Boxplots zeigte sich eine Zunahme des *rCBV* von den Grad-II-Primärtumoren bis zu den Grad-IV-Rezidiven. Anhand der Parameterbilder verdeutlichte das exemplarisch angeführte Grad-III-Gliomrezidiv, unter anderem auch wegen des höheren Blutvolumens, die bestehenden Unterschiede zu den entsprechenden Primärtumoren dieses Grades. Die hier beobachteten Verhältnisse zwischen den Primärtumoren und Rezidiven wurden auch auf molekulargenetischer Ebene bestätigt. Kitange et al. (Kitange et al., 1999) untersuchte die Expression des Ets-1-Protoonkogens bei menschlichen astrozytären Tumoren, dessen Produkt ein Transkriptionsfaktor ist, welcher mit der Tumordinvasion und der Angiogenese in Zusammenhang steht. Er verglich hierbei die einzelnen Gliomgrade II bis IV miteinander und untersuchte zusätzlich die Ausprägung der Expression bei Primärtumoren und Rezidiven. Seine Studie zeigte nicht nur, daß das Auftreten des Protoonkogens signifikant mit dem Tumorgrad assoziiert war, sondern

auch, daß rezidivierende Gliome eine signifikant deutlichere Positivität für Ets-1 als die Primärtumore aufwiesen. Eine andere Arbeit von Stockhammer et al. (Stockhammer et al., 2000) ergab, daß die Konzentration vom VEGF in Glioblastomzysten von Rezidiven immer deutlich höher war als die von Primärtumoren. Da der VEGF bei Gliomen mit der Vaskularisation korreliert (Chaudhry et al., 2001), deutet dies ebenfalls eine Tendenz der Rezidive zu einem höheren Blutvolumen an.

Ein erhöhtes Blutvolumen in dem entsprechenden Parameterbild wies neben den Rezidiven auch einer der beiden Patienten (Patient 21) mit Oligodendrogliom Grad III auf. Insgesamt stellten sich bei diesem Patienten die Parameterbilder ähnlich zu denen der Gliom-Grad-III-Rezidive dar. Zusätzlich zu dem erhöhten *rCBV* war auch der *rCBF* in der Übersicht bei den Boxplots deutlich erhöht (Extremwert). Eine Untersuchung der VEGF-Expression bestätigte eine hohe vaskuläre Proliferation der Grad-III-Oligodendrogliome, die der von Glioblastomen ähnelt (Chan et al., 1998). Im Rahmen der statistischen Auswertung konnte außerdem beobachtet werden, daß nicht nur das mittlere *rCBV* des bereits erwähnten Patienten (Patient 21) im oberen Wertebereich lag, sondern auch das des zweiten Patientens (Patient 19) mit Oligodendrogliom Grad III. Bestätigt wurde dieses Verhalten der Grad-III-Oligodendrogliome durch eine Studie von Lev et al. (Lev et al., 2004). Es zeigte sich dort anhand der mittels der Perfusions-MRT ermittelten zerebralen Blutvolumina, daß Oligodendrogliome unabhängig von ihrem jeweiligen Grad zu einer hohen Vaskularisation neigen. Eine Ausnahme hiervon bildeten in der Untersuchung von Lev et al. zwei niedriggradige Oligodendrogliome. Diese wiesen genauso wie das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Oligodendrogliom Grad II (Patient 6) niedrige Blutvolumina auf.

Verglichen mit den Gliomen, zeigten die untersuchten Lymphome ein erhöhtes *rCBV*, welches jedoch unterhalb des der Glioblastome lag. Insgesamt wiesen die Lymphome im Gegensatz zu den Glioblastomen in den Parameterbildern eine homogene Vaskularisation auf. Ihr Median beziehungsweise Mittelwert des *rCBV* ($M = 4,07 \%$; $MW = 4,11 \% \pm 0,85 \%$) lag zwischen den entsprechenden Werten für die Grad-III- ($M = 2,92 \%$; $MW = 3,84 \% \pm 0,73 \%$) und Grad-IV- ($M = 4,15 \%$; $MW = 4,46 \% \pm 0,33 \%$) Gliome. Zu den in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnissen ergaben mehrere Studien ein gegensätzliches Resultat (Cho et al., 2002; Hartmann et al., 2003; Sugahara et al., 1999a; Sugahara et al., 1999b). In diesen Untersuchungen zeigten die Lymphome gegenüber den malignen Gliomen ein niedrigeres Blutvolumen. Allerdings beschrieb Sugahara et al. (Sugahara et al., 1999a) auch zwei primäre Lymphome, bei denen die

CBV im Bereich der malignen Gliome lagen. Diese und die hier erhaltenen Ergebnisse können auf die Tatsache zurückzuführen sein, daß in seltenen Fällen in der Angiographie bei Lymphomen ein sogenannter „Blush“ auftritt (Jiddane et al., 1986), welcher nicht für einen avaskulären Tumor spricht. Ein weiterer Grund für die hohe Vaskularisation der hier untersuchten Lymphome könnte sich aus deren unterschiedlicher Pathogenese ergeben. So wies einer (Patient 44) der drei Patienten mit Lymphomen ein Rezidiv eines primären Lymphoms, ein anderer (Patient 46) eine Metastase eines extrakraniellen Lymphoms auf. Zwar beschrieb bereits Sugahara et al. (Sugahara et al., 1999a), daß sekundäre Lymphome die Tendenz zu niedrigeren *rCBV* haben, allerdings wurden zwei von seinen drei Patienten mit sekundärem Lymphom mit Steroiden behandelt. Inwiefern die unterschiedliche Zusammensetzung der hier untersuchten Gruppe der Lymphome bei der gleichzeitig kleinen Gruppengröße das *rCBV* und damit auch die statistische Auswertung beeinflusst, bleibt zu klären.

Ebenfalls annähernd im Bereich der malignen Gliome befanden sich die *rCBV* der Metastasen ($M = 5,53 \%$; $MW = 5,15 \% \pm 0,79 \%$). Diese *rCBV* lagen etwas über denen der Glioblastome ($M = 4,15 \%$; $MW = 4,46 \% \pm 0,33 \%$). Zwischen beiden Tumorarten konnte nicht signifikant unterschieden werden. Andere Studien bestätigten, daß eine Differenzierung zwischen hochgradigen Gliomen und Metastasen mittels des Blutvolumens nicht möglich sei (Cho et al., 2002; Law et al., 2002). Erfolgt hingegen eine Aufteilung der Blutvolumina der Metastasen nach den ursprünglichen Tumoren, so zeigte sich in einer Studie von Kremer et al. ein signifikanter Unterschied zwischen Nieren-CA-Metastasen und den hochgradigen Gliomen (Kremer et al., 2003). Ebenfalls konnte signifikant zwischen den Lungen- und Nieren-CA-Metastasen unterschieden werden. So lag das relative Blutvolumen der Nieren-CA-Metastasen um ungefähr das 2,78fache höher als das der Lungenmetastasen. Eine Aufteilung der metastatischen Tumore nach diesen beiden Gruppen in der vorliegenden Arbeit ergab - bezogen auf die Mittelwerte für die Nierenmetastasen ($M = 7,25 \%$; $MW = 6,72 \% \pm 0,67 \%$) - ein 1,68fach, bezogen auf den Median ein 2,50fach höheres *rCBV* als das der Bronchialmetastasen ($M = 2,90 \%$; $MW = 3,99 \% \pm 1,16 \%$). Statistisch konnte trotz der erkennbaren Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen nicht differenziert werden. Dies kann, verglichen mit der vorher angeführten Studie von Kremer et al., an der dort höheren Fallzahl liegen.

Zusätzlich konnte bei den hier untersuchten Metastasen nicht nur die erwähnten Unterschiede der *rCBV* innerhalb der Tumore, sondern auch Veränderungen des *rCBV* peritumoral beobachtet werden. Aus dem sich weitflächig ausbreitenden Ödem bei einem vormals exemplarisch vorgestellten Patienten (Patient 57) resultierte in diesem Bereich durch den erhöhten interstitiellen Druck ein reduziertes *rCBV* und ein reduzierter *rCBF*. Andere Arbeiten bestätigten diese Beobachtungen für unterschiedliche Hirntumore (Penn und Kurtz, 1977; Uematsu et al., 2003).

Neben den bisher beschriebenen Tumoren untersuchte Hackländer et al. (Hackländer et al., 1995) zusätzlich Meningeome hinsichtlich ihres Blutvolumens. Diese Tumore wiesen von allen untersuchten Tumoren das höchste Blutvolumen auf - wie ebenfalls in der vorliegenden Arbeit und den diesbezüglich vorgestellten Teilergebnissen (Grieger et al., 2001) gezeigt. Es war möglich, signifikant die Meningeome von den Gliomen ($P < 0,001$), den Lymphomen ($P = 0,024$) und den Metastasen ($P = 0,001$) zu differenzieren. Ein Unterschied hinsichtlich der Vaskularisation zwischen den verschiedenen histologischen Subtypen der Meningeome konnte nicht beobachtet werden. Dies könnte einerseits auf die geringe Fallzahl, andererseits möglicherweise aber auch auf die hohe Anzahl an Rezidiven innerhalb der Gruppe der untersuchten Meningeome zurückzuführen sein. Letzteres erscheint jedoch auf Grund der Ergebnisse einer Studie von Izycka-Swieszewska et al. als unwahrscheinlich (Izycka-Swieszewska et al., 1999). Dort wurde unter anderem die Veränderung der mittleren Gefäßdichte bei primär und rezidivierend auftretenden Meningeomen untersucht. Bei gleichbleibendem histologischem Grad der Meningeome ergab sich, bezogen auf die MVD zwischen den initialen und rezidivierenden Meningeomgruppen, jedoch kein signifikanter Unterschied. Gegensätzlich zu den Meningeomen wurde ein stark erniedrigtes *rCBV* für den Patienten (Patient 1) mit einem Grad-I-Gangliogliom erwartet. Metellus et al. zeigte bereits anhand eines Vergleichs der Histologie eines benignen Ganglioglioms mit dem durch die Perfusions-MRT erhaltenen CBV-Parameterbild, daß der dort untersuchte Tumor kein erhöhtes Blutvolumen aufwies (Metellus et al., 2002). Die von dem hier untersuchten Patienten (Patient 1) erhaltenen Parameterbilder ergaben hingegen ein erhöhtes *rCBV*, während der *rCBF* im Bereich der Hirnsubstanz lag. Dieses Verhalten ähnelte dem von Gliomen mit dem Grad III. Bestätigt wurde diese Darstellung durch die Histologie. Sie beschrieb einen reichlich vaskularisierten Tumor mit Hämosiderinablagerungen als Ausdruck vorangegangener Blutungen. Die für das hier untersuchte Gangliogliom beschriebenen quantitativen Verhältnisse des *rCBV* ähnelten

den von Law et al. (Law et al., 2004a). Law et al. ermittelte anhand der Perfusions-MRT für die von ihm zusammen untersuchten Grad-I- und Grad-II-Gangliogliome ein mittleres relatives Blutvolumen von $3,66 \pm 2,20$. Das mittlere *rCBV* des hier untersuchten Grad-I-Ganglioglioms lag bei 3,33 %. Weiterhin zeigte Law et al. in seiner Studie, daß sich die Gruppe der Gangliogliome durch höhere Blutvolumina signifikant gegenüber Grad-II-Gliomen abgrenzen ließ. Auf die hier vorhandene Ähnlichkeit des Ganglioglioms hinsichtlich des *rCBV* mit höhergradigen Gliomen wurde bereits oben hingewiesen.

Die Verteilung des *rCBF* der einzelnen Tumore entsprach qualitativ der des *rCBV*. Zwischen den mittleren Werten beider Parameter bestand für die Gliome eine Korrelation nach Spearman mit $r = 0,778$ für $P = 0,01$. Bei dem Vergleich dieser beiden Parameter erhielt Shin et al. ein nahezu identisches Ergebnis für den Rangkorrelationskoeffizienten ($r = 0,762$), für jedoch einen P-Wert kleiner als 0,05 (Shin et al., 2002). Bei ihm war die untersuchte Fallzahl insgesamt geringer als in der vorliegenden Arbeit, allerdings kann der kleinere P-Wert auf die ausschließliche Untersuchung von Primärtumoren zurückzuführen sein.

Die statistische Unterscheidung der unterschiedlichen Tumore war hier anhand des *rCBF* ansatzweise möglich, lieferte aber, verglichen mit der Verwendung des *rCBV*, schlechtere Ergebnisse. Demgegenüber zeigte die Auswertung früher mit der ^{15}O -PET durchgeführten in-vivo-Studien am Menschen (Beaney et al., 1985; Ito et al., 1982; Lammertsma et al., 1985; Olesen und Paulson, 1971; Rhodes et al., 1983), daß eine Differenzierung sowohl zwischen Gliomgraden als auch zwischen Gliomen und Metastasen hinsichtlich des CBF nicht möglich sei (Vaupel, 1994; Vaupel et al., 1989). Problematisch an dieser Aussage von Vaupel et al. ist zum einen, daß die für seine Auswertung von ihm zusammengefaßten Ergebnisse der einzelnen Studien mit unterschiedlichen Fehlern behaftet sein können. Zum anderen ergaben Untersuchungen für das in diesen Studien verwendete „Steady-state-Verfahren“ zur Bestimmung des CBF, daß bei heterogenem Gewebe, wie bei (hochmalignen) Tumoren, der bestimmte Blutfluß Fehler aufweist (Blomqvist et al., 1995; Herholz und Patlak, 1987).

Für die hier schlechtere Eignung der Perfusion bezüglich der Tumordifferenzierung existieren zumindest zwei Gründe. Einer davon ist die unterschiedliche Gefäßarchitektur im Tumorgewebe gegenüber normalem Hirngewebe. So unterscheiden sich hochgradige Gliome vom gesunden Hirngewebe durch die MVD, die

Länge der Kapillaren und den Kapillardurchmesser (Deane et al., 1984; Vajkoczy et al., 1998; Wesseling et al., 1998). Weiterhin existieren bei den malignen Gliomen stark gewundene, ineinander verschlungene Gefäße, die ein irreguläres Gefäßnetzwerk ausbilden können (Scatliff et al., 1969). Der zweite Grund für eine Beeinflussung der Perfusion liegt in der Regulation des Gefäßtonus. Diese erfolgt bei Gliomen durch die Aktivität der NO-Synthetase (Swaroop et al., 2000). In der Arbeit von Garbossa et al. zeigte sich bei Glioblastomen eine im Bereich des Tumors erniedrigte NO-Synthetaseaktivität in den Neuronen bei gleichzeitig erhöhter Aktivität in Gliazellen und den Endothelzellen der Blutgefäße (Garbossa et al., 2001). Daraus wurde gefolgert, daß die normalerweise bestehende Kopplung zwischen der neuronalen NO-Synthetaseaktivität und dem Blutfluß (Estrada und DeFelipe, 1998) in diesen Tumoren geschädigt sei. Auf Grund dieses direkten Einflusses des Tumors auf die NO-Synthetaseaktivität ist eine bessere Sauerstoffversorgung für das Tumorwachstum gewährleistet. Allerdings erfolgt die durch das NO bedingte Gefäßdilatation nur bis zu einem bestimmten Punkt, welcher von den physischen Eigenschaften der erweiterten Gefäße abhängt. Demzufolge unterliegt somit auch die Perfusion einer Beschränkung. Gelten ähnliche wie hier für die Gliome beschriebene Mechanismen auch für die Meningeome und Metastasen, so bestätigt dies den in dem einen Streudiagramm gesehenen Effekt. In diesem Diagramm war bei der genaueren Betrachtung der einzelnen Voxel eines jeden Tumors einer Tumorart eine annähernd lineare Beziehung zwischen dem $rCBV$ und dem $rCBF$ bis zu einem $rCBV$ von ungefähr 20 % erkennbar. Danach war ein Abflachen der Ausgleichslinien ersichtlich, was - bezogen auf das vorher Gesagte - für eine maximale Weitstellung der Gefäße und somit für eine nicht mehr ansteigende Perfusion sprechen würde.

Die in dieser Studie bestimmten beiden Permeabilitäten beschreiben unterschiedliche Vorgänge innerhalb des Tumorgewebes. Die schnelle Permeabilität P'_f ist vermutlich ein Maß für die KM-Extravasation aus dem Blut in lebendes Gewebe. Dahingegen spiegelt die langsame Permeabilität P'_s die KM-Bewegung über längere Diffusionsdistanzen in schlecht versorgtem Gewebe wie Nekrosen wider (Ludemann et al., 2002).

Ein Vergleich dieser beiden Permeabilitäten mit dem Permeabilitätsflächenprodukt anderer Studien ist wegen der Abhängigkeit von der Gefäßoberfläche schwierig. Mehrere Arbeiten zeigten einen Anstieg des Permeabilitätsflächenproduktes mit

zunehmendem Gliomgrad (Provenzale et al., 2002; Roberts et al., 2000; Zhu et al., 2000). In der vorliegenden Studie waren die Permeabilitäten P'_f bis auf die der Meningeome nahezu identisch. Zhu et al. (Zhu et al., 2000) untersuchte neben Gliomen ebenfalls Meningeome. Hierbei wiesen gegenüber den Gliomen die Meningeome ein höheres mittleres Blutvolumen auf, welches auf eine größere Gefäßoberfläche bei den Meningeomen schließen läßt. Dadurch müßten sich durch das verwendete Permeabilitätsflächenprodukt die Meningeome von den Gliomen unterscheiden. Ein Unterschied zwischen den Meningeomen und den Gliomen hinsichtlich der Permeabilität konnte Zhu et al. jedoch nicht feststellen.

Die in dieser Arbeit erhaltenen hohen mittleren Permeabilitäten P'_f der Meningeome gegenüber den Gliomen könnten möglicherweise auf den unterschiedlichen Aufbau des Gefäßendothels zurückzuführen sein. So weist das Gefäßendothel von Gliomen keine Fenestrierungen im Vergleich zu nicht-glialen Tumoren wie Meningeomen oder Metastasen auf (Shibata, 1989). Würden diese Unterschiede im Endothel einen Einfluß auf die bestimmten schnellen Permeabilitäten haben, so wäre anzunehmen, daß auch die Permeabilitäten der Metastasen über denen der Gliome liegen. Die Werte der Metastasen ähneln jedoch denen der Gliome und der Lymphome. Weiterhin zeigten sich bei den Meningeomen bei zwei Patienten für die schnelle Permeabilität Extremwerte. Während einer der beiden Patienten (Patient 49) mit einem angiomatösen Meningeom eine stark erhöhte Permeabilität P'_f aufwies, war die des anderen (Patient 51) bei einem atypischen Meningeom deutlich erniedrigt. Denkbar wäre es, daß diese Unterschiede von einer unterschiedlichen VEGF/VPF-Expression bei den verschiedenen Meningeomgraden herrühren könnten. Lamszus et al. wies eine Korrelation zwischen dem Meningeomgrad und der Höhe des VEGF nach (Lamszus et al., 2000). Atypische Meningeome (Grad II) zeigten einen 2fach höheren VEGF-Spiegel als benigne wie beispielsweise auch angiomatöse Meningeome. Somit können also letztlich die hier beobachteten Permeabilitätschwankungen nicht auf die unterschiedliche VEGF-Expression zurückgeführt werden. Des weiteren ergab die Perfusions-MRT-Studie von Yang et al., daß atypische verglichen mit typischen Meningeomen normalerweise eine deutlich höhere Permeabilität aufweisen (Yang et al., 2003). Anzeichen für ein solches Verhalten konnten bei den hier in dieser Studie untersuchten Meningeomen nicht gezeigt werden, was jedoch auch mit der niedrigen Fallzahl zusammenhängen kann.

Die insgesamt geringe Aussagefähigkeit der Permeabilitäten P'_f kann unter Umständen durch das verwendete KM Gd-DTPA bedingt sein. Bereits Studien zur Unterscheidung von experimentellen Tumoren mittels der Permeabilität wiesen darauf hin, daß die Verwendung von Gd-DTPA wegen des niedrigen Molekulargewichts im Vergleich zu höhermolekularen Substanzen nicht geeignet sei (Daldrup et al., 1998; Su et al., 1998). Hingegen ist mit einem KM mit mittlerem Molekulargewicht wie Gadomer-17 sowohl die Differenzierung zwischen Tumoren (Verhoye et al., 2002) als auch eine Beurteilung des Therapieverlaufs möglich (Su et al., 2002).

Auch bei der Betrachtung der langsamen Permeabilitäten P'_s bestehen allgemein keine großen Unterschiede zwischen den Tumorgruppen. Eine Ausnahme bilden hier die Gliome mit dem Grad II. Die mittleren langsamen Permeabilitäten dieser Tumore liegen deutlich unter denen der hochgradigen Gliome oder auch der Metastasen. Erklärbar ist dies durch die „intakte“, dichtere Gewebestruktur der Grad-II-Gliome gegenüber den beiden zuletzt erwähnten Tumorarten. Diese dichtere Gewebestruktur zeigt sich in dem vergleichsweise hohen Zellvolumen der Grad-II-Gliome. Die Folge sind längere Diffusionswege, was sich wiederum in einer geringeren langsameren Permeabilität widerspiegelt. Gegensätzlich dazu verhalten sich die hochgradigen Gliome und Metastasen. Diese beiden Tumorarten zeigen nekrotische Veränderungen, woraus sich ein vergrößertes interstitielles Volumen und ein geringeres Zellvolumen ergibt. Aufgrund des dort vergrößerten extrazellulären Raumes ist die Diffusion des KM bei diesen Tumoren höher, was sich in dieser Arbeit in Form von höheren Permeabilitäten P'_s zeigt.

Die Tatsache, daß innerhalb von nekrotischem Tumorgewebe eine schnellere Diffusion als in normalem Tumorgewebe stattfindet, wurde bereits bei Untersuchungen mit der diffusionsgewichteten MRT beschrieben. Hier wurden sowohl tierexperimentelle Studien an Gliomen der C6-Gliomzelllinie (Lemaire et al., 2000) als auch Studien an menschlichen Hirntumoren (Dorenbeck et al., 2003) durchgeführt. Im Rahmen dieser Arbeiten wurde mit Hilfe der diffusionsgewichteten MRT der apparente Diffusionskoeffizient (Apparent diffusion coefficient, ADC) bestimmt, welcher ein Maß für die Diffusion darstellt. Die ermittelten Werte der apparenten Diffusionskoeffizienten für das nekrotische Gewebe lagen bei beiden Untersuchungen jeweils über denen des Gewebes des entsprechenden (soliden) Tumors.

Zusätzlich zu den vorherigen beschriebenen Parametern wurden die interstitiellen Volumina und das Zellvolumen untersucht. Studien, welche das gesamte interstitielle Volumen bestimmten, verwendeten das Zwei-Kompartimente-Modell von Tofts et al. (Tofts et al., 1999). Dieses berücksichtigt jedoch nicht den Anteil des Blutsignals am extravaskulären Volumen, wodurch letzteres überschätzt wird. Die folgenden beiden Studien bedachten diesen Aspekt und korrigierten entsprechend die erhaltenen Werte. Jackson et al. untersuchte Patienten mit Grad-III- und Grad-IV-Gliomen und bestimmte das extravaskuläre Volumen mit einem Median von 20,5 % (Jackson et al., 2003). Zhu et al. erhielt für hochgradige Gliome einen Mittelwert von 22 % (Zhu et al., 2000). In beiden Arbeiten war - verglichen mit dieser Arbeit - die Fallzahl deutlich niedriger. So waren es bei Jackson et al. neun, bei Zhu et al. nur fünf Patienten. Trotzdem zeigte sich bei Berücksichtigung der möglich auftretenden statistischen Fehler eine gute Übereinstimmung mit den in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnissen. Hier betrug der Median 25 % und der Mittelwert 23,8 % für das interstitielle Volumen V_i/V_{voxel} der Grad-III- zusammen mit dem der Grad-IV-Gliome. Zhu et al. konnte in der gleichen Arbeit ein signifikant höheres extravaskuläres Volumen der Meningeome (MW = 34 %) gegenüber den Gliomen zeigen. Problematisch hinsichtlich der Aussagekraft dieses Ergebnisses ist allerdings, daß drei von fünf der untersuchten Meningeome diagnostisch nicht als solche bestätigt waren. In der hier durchgeführten Studie waren demgegenüber die interstitiellen Volumina der Meningeome (M = 23,05 %; MW = 23,28 % \pm 3,92 %) zu denen der Glioblastome (M = 23,31 %; MW = 22,41 % \pm 1,82 %) fast identisch.

Während die extravaskulären Volumina der Metastasen (M = 24,26 %; MW = 26,34 % \pm 4,44 %) denen der Meningeome und Gliome ähnelten, zeigten die Lymphome ein höheres interstitielles Volumen (M = 32,33 %; MW = 30,17 % \pm 4,56 %). Normalerweise treten bei diesen Tumoren sehr selten Nekrosen auf, was konventionelle bildgebende Verfahren bestätigten (Coulon et al., 2002). Anders verhält es sich bei mit Steroiden behandelten Lymphomen. Steroide bewirken eine Reduktion der Permeabilität der BHS, und gleichzeitig können sie Tumornekrosen induzieren (Ostergaard et al., 1999). Ebenfalls finden sich zentrale Nekrosen und Hämorrhagien häufig in Lymphomen bei HIV-infizierten Patienten (Feiden und Milutinovic, 2002). Die drei hier untersuchten Patienten wurden allerdings weder mit Steroiden zum Zeitpunkt der Untersuchung behandelt, noch wiesen sie eine bekannte HIV-Infektion auf. So ist das Verhalten, wie

oben erwähnt, höchstwahrscheinlich durch die heterogene Zusammensetzung dieses Patientengutes erklärbar.

Der Patient mit dem Gangliogliom wies ein interstitielles Volumen von 14,38 % auf. Dieser Parameter dürfte sich aus dem histopathologischen Befund erklären. Dieser beschrieb große dysplastische Nervenzellen in einer teilweise mikrozystisch aufgelockerten, teils grobfibrillär aufgebauten glialen Matrix. Der Befund gibt auch die Tatsache wieder, daß zystische Anteile in Gangliogliomen keine Seltenheit sind. So wies Im et al. bei 50 % der untersuchten Gangliogliome zystische Komponenten nach (Im et al., 2002).

Insgesamt unterschieden sich bis auf wenige Ausnahmen die Boxplots der einzelnen mittleren gesamten interstitiellen Volumina der hier untersuchten Tumore kaum voneinander. Demgegenüber waren jedoch weitere Aussagen mit Hilfe der Boxplots der langsam anreichernden interstitiellen Volumina möglich. Die Betrachtung dieser Volumina ergab eine zunehmende Ausprägung von schlecht versorgtem Gewebe wie Nekrosen mit ansteigendem Malignitätsgrad bei Gliomen. Zusätzlich zeigte sich auch anhand der langsam anreichernden interstitiellen Volumina der annähernd gleichgroße Anteil dieses Gewebes bei den Glioblastomen, Lymphomen und Metastasen. In den Parameterbildern spiegelte sich dieses ähnliche Verhalten durch die stark heterogene Verteilung des gesamten interstitiellen Volumens bei den Glioblastomen und den Metastasen wider. Die ähnliche Darstellung der Gliome und der Metastasen zeigte sich weiterhin in einem Streudiagramm, wo die einzelnen Tum voxel mit ihrem jeweiligen interstitiellen Volumen und Blutvolumen aufgetragen waren. Dort war für diese beiden Tumore das vaskuläre Volumen auf maximal 10 % beschränkt bei gleichzeitiger Erhöhung des extravaskulären Volumens auf 10 % und mehr. Dies kann ein Indiz für nekrotische Areale sein. Demgegenüber existierte ebenfalls eine Region, bei der die Vaskularisation höher als 10 % war und das interstitielle Volumen zwischen 20-40 % lag. Hindeuten könnte dies auf das Verhalten des Tumors im Randbereich. Im Gegensatz zu den Gliomen und den Metastasen ging bei den Meningeomen ein Anstieg des Blutvolumens mit einem zunehmenden interstitiellen Volumen einher. Gründe für die hier beobachtete unterschiedliche Darstellung der Gliome und der Meningeome ergaben sich indirekt auch aus den Ergebnissen von Principi et al. (Principi et al., 2003). Ziel seiner Arbeit war es, die Auswirkung der Angiogenese auf das Tumorwachstum und die Nekrosenbildung bei Glioblastomen und Grad-I-Meningeomen zu untersuchen. Die Glioblastome wiesen bei einem niedrigen

Blutvolumen einen hohen Anteil an Nekrosen und somit ein hohes extravaskuläres Volumen auf. Dies sprach für die unzureichende Gefäßversorgung des schnellwachsenden Tumors. Die Meningeome zeigten ein mit der Tumorgröße ansteigendes Blutvolumen. Da diese langsam wachsen, kann die Gefäßentwicklung mit dem Wachstum des Tumors einhergehen. Hierdurch wird eine deutliche Ausprägung von nekrotischen Arealen wie bei Glioblastomen vermieden, und es erklärt sich daraus auch die insgesamt höhere Vaskularisation der Meningeome. Auf das langsame Wachstum und die damit begleitende Gefäßentwicklung und geringere Nekrosenbildung deuten hier in dieser Arbeit auch die Ergebnisse der Parameterbilder hin. So kommen bei Meningeomen Voxel mit gleichzeitig erhöhtem $rCBV$ und interstitiellem Volumen vor, während bei höhergradigen Gliomen die beiden Parameter invers korrelieren. Die verminderte Ausprägung von Nekrosen bei Meningeomen ist auch in dem Streudiagramm ersichtlich. Die Voxel der Meningeome weisen maximal Werte für V_i/V_{voxel} bis ungefähr 45 % auf, während die der Gliome noch weit darüber liegen können. Zusammenfassend war eine Differenzierung mittels des interstitiellen Volumens zwischen den verschiedenen Tumoren mit Hilfe der Parameterbilder und des Streudiagramms teilweise möglich. Zusätzlich kann hier ergänzend das Zellvolumen zu Hilfe genommen werden. Eine weitere Unterscheidung beziehungsweise Charakterisierung der Tumore anhand des Zellvolumens allein ist jedoch schwierig. Einerseits ist das verwendete KM Gd-DTPA ein extrazelluläres KM, welches also nicht in das Zytoplasma einer Zelle gelangt. Demzufolge sind Aussagen über eine unterschiedliche Kern-Plasma-Relation verschiedener Tumore, wie sie beispielsweise bei benignen gegenüber malignen Meningeomen besteht (Martin et al., 1984), nicht möglich. Andererseits kann das Zellvolumen nur bei einer gestörten BHS ermittelt werden, was bei niedriggradigen Tumoren selten der Fall ist.

6.4 Nützlichkeit des verwendeten dMRT-Gradings

Von allen bestimmten Parametern eignete sich die Vaskularisation für eine Differenzierung der Gliomgrade am besten. Bisherige Studien, welche das Blutvolumen von Gliomen untersuchten, verwendeten für eine Abgrenzung der niedriggradigen von den hochgradigen Gliomen entsprechende Schwellenwerte (Lee et al., 2001; Shin et al., 2002). Ansatzweise geschah dies für eine Unterscheidung von Grad-III- zu Grad-IV-Tumoren auch in dieser Studie. So lagen 70 % der Gliome mit dem Grad III unterhalb eines mittleren $rCBV$ von 3,5 % und eines mittleren $rCBF$ von 2. 75 % der Grad-IV-Gliome hingegen befanden sich oberhalb dieser willkürlich genannten Grenze. Gegenüber anderen Arbeiten basierte jedoch das hier entwickelte Grading-Verfahren auf Gefäßvolumenhistogrammen. Erste Ergebnisse des entwickelten Grading-Verfahrens wurden vormals schon publiziert (Ludemann et al., 2001).

Mit dem entwickelten Grading-System ergab sich eine Übereinstimmung mit dem histologischen WHO-Grad von 71 %. Die für die Methode des Gradings verwendeten Histogramme der Vaskularisation wurden aus dem jeweiligen entsprechenden Parameterbild ermittelt und resultierten somit nur aus einer durch den Tumor gehenden Schnittebene. Auf Grund der verwendeten Meßtechnik war es nicht möglich, Aufnahmen von mehreren Ebenen des Tumors zu erhalten. Da die Histologie des Tumors nicht nur innerhalb einer Ebene variieren kann, sondern ebenfalls auch je nach ausgewählter Tumorschicht, beinhaltet die Wahl der Ebene eine mögliche Fehlerquelle hinsichtlich der Tumorcharakterisierung. Ein weiteres Problem stellt die Tatsache dar, daß nur ein Parameter, das $rCBV$, für die Unterscheidung der einzelnen Grade benutzt wurde. Im Gegensatz hierzu schließt die WHO-Klassifikation neben der Vaskularisation auch andere Kriterien wie Nekrosen mit in die Diagnosefindung ein (Kleihues und Cavenee, 2000). Unterschiede in den Parameterbildern der jeweiligen Gliomgrade hinsichtlich der Ausbildung von Nekrosen zeigten sich auch in der vorliegenden Studie und könnten eventuell zu einer besseren Differenzierung beitragen. Gleiches gilt auch für die ausschließliche Verwendung von Primärtumoren. Wie oben erwähnt, wiesen die Rezidive im Vergleich zu den Primärtumoren eines Grades eine Tendenz zu höheren $rCBV$ auf. Dieses Verhalten wurde bei dem Vergleich des histologischen Grades mit dem durch die dMRT ermittelten Grad bestätigt. Hier waren die falsch zugeordneten

Tumore hauptsächlich Rezidive. Zu dem bestimmten WHO-Grad der Tumore ist anzumerken, daß die Graduierung durch mehrere verschiedene Pathologen vorgenommen wurde. Dies kann von histologischer Seite eine mögliche Fehlerquelle darstellen.

Berücksichtigt man alle hier erwähnten Einflüsse auf die Ergebnisse des Verfahrens, so könnte insgesamt eine bessere Übereinstimmung zwischen den beiden Grading-Systemen erzielt werden.

6.5 Eignung der Parameterbilder gegenüber konventionellen MRT-Aufnahmen zur Diagnosefindung

Rückschlüsse auf die mit der dMRT ermittelten einzelnen Parameter können anhand der herkömmlichen MRT-Aufnahmen nur begrenzt erfolgen. Bei der Tumorbeurteilung mittels der MRT-Aufnahmen erlangen - neben Kriterien wie der Massenverschiebung - auch Aussagen über die KM-Anreicherung Bedeutung. Hierbei wird zur Unterscheidung zwischen den einzelnen verschiedenen Tumoren meist die Form und die Homogenität der Anreicherung des KM herangezogen. Weiterhin spielt für die Einschätzung der Malignität eines Tumors die Intensität der Anreicherung eine wesentliche Rolle, da bei malignen Tumoren diese auf eine gestörte BHS hinweist. Studien sowohl für die CT als auch für die MRT an Patienten mit Gliomen zeigten jedoch, daß eine fehlende KM-Anreicherung nicht zwingend mit einer niedrigen Malignität der Tumore einhergehen muß (Chamberlain et al., 1988; Ginsberg et al., 1998; Scott et al., 2002; Zimmer et al., 2003). Bezogen auf die MRT waren bei Ginsberg et al. 40 %, bei Scott et al. ein Drittel der Fälle der nicht anreichernden Gliome maligne (Ginsberg et al., 1998; Scott et al., 2002). Ein ähnlicher Fall (Patient 42) wurde in dieser Arbeit präsentiert. Mit Hilfe der durch die dMRT zusätzlich erhaltenen Aussagen über einzelne physiologische Parameter konnte das histologische Ergebnis verifiziert werden. Das sehr schwach anreichernde Glioblastom zeigte ein deutlich erhöhtes $rCBV$ und eine teilweise geringe Zunahme des interstitiellen Volumens, welche im Wertebereich von normalem Gewebe lag. Zusammen mit dem damit invers korrelierenden Zellvolumen wies dies auf sich langsam entwickelnde nekrotische Areale und insgesamt auf die fortschreitende Entwicklung des Tumors hin. Ließen die konventionellen MRT-Aufnahmen bei dem

zuvor beschriebenen Patienten (Patient 42) fälschlicherweise einen eher benignen Tumor vermuten, so erweckten sie ebenso fälschlich den Anschein, daß es sich bei einem anderen hier beschriebenen Fall (Patient 41) um einen durchweg gleichartig strukturierten malignen Tumor handele. Das Glioblastom dort wies eine gleichmäßig am Rand befindliche girlandenförmige KM-Anreicherung auf. Erst die Ergebnisse der dMRT konnten unterschiedlich vaskularisierte Tumorareale mit sich in diesen Bereichen breitflächig befindlichen, deutlich erhöhten interstitiellen Volumina und respektiv erniedrigten Zellvolumina nachweisen. Bei einem noch nicht eindeutig histologisch diagnostizierten Tumor könnten solche Hinweise auf verstärkte Nekrosen durchaus für die Biopsie von Bedeutung sein. Eine Studie von McGirt et al. (McGirt et al., 2003) ergab, daß eine MR-gestützte stereotaktische Biopsie in 79 % der Fälle mit dem gewonnenen Ergebnis der Tumorresektion übereinstimmt, sofern diese innerhalb von 60 Tagen nach der Biopsie durchgeführt wurde. Allerdings bei 50 % der in der MRT anreichernden Läsionen ergab sich eine falsche Diagnose, woraus der Bedarf für eine bessere Tumorcharakterisierung ersichtlich ist.

6.6 Beobachtete Veränderungen nach Therapie

Die in dieser Arbeit ermittelten Parameterbilder lieferten neben Informationen für die Differenzierung von Tumoren auch Hinweise auf Veränderungen nach erfolgter Therapie.

Im Anschluß an die durchgeführte Resektion eines Tumors - wie beispielsweise eines Glioblastoms - interessiert die Abgrenzung von verbliebenen Tumorteilen und dem sich entwickelnden Granulations- beziehungsweise Narbengewebe. Bei einem hier beschriebenen Fall, handelte es sich um eine Patientin, die zwei Wochen nach erfolgter Tumorresektion eines Glioblastoms untersucht wurde. Eine Unterscheidung zwischen Resttumor und Granulationsgewebe war mittels der konventionellen MRT-Aufnahmen nicht möglich. Auf dem Parameterbild der Vaskularisation erkannte man im Randbereich der Resektionshöhle ein erhöhtes *rCBV*, welches allerdings unter dem von Glioblastomen lag. Wesseling et al. verglich die mikrovaskuläre Proliferation in Gliomen, Metastasen und in Granulationsgeweben miteinander (Wesseling et al., 1993).

Während sich für Granulationsgewebe eine leichte mikrovaskuläre Proliferation ergab, war sie bei malignen Gliomen mittelmäßig bis stark erhöht. Die in dieser Arbeit qualitativ gefundenen Unterschiede bestätigten die eigenen Beobachtungen. Ebenfalls am Rand dieser Läsion glich die Perfusion der des umliegenden Gewebes, und das interstitielle Volumen war stellenweise erhöht. Erklärbar ist das erhöhte extravaskuläre Volumen durch die verschiedenen Prozesse der Wundheilung. Setzt man voraus, daß diese ähnlich abläuft wie zum Beispiel in der Haut, dann liegt hier zwei Wochen nach der Operation noch die sogenannte Proliferationsphase vor (Winkeltau und Schumpelick, 2000). In dieser wachsen anfangs vom Defektrand Kapillaren in die Wunde ein, zwischen welchen sich anschließend ein frühes Bindegewebe ausbildet. Dieses Gewebe ist faserarm und sehr gefäßreich. Letztlich ist dadurch das interstitielle Volumen erhöht. Die gering variierende Erhöhung des Volumens kann auf den nahen zeitlichen Übergang der Proliferationsphase in die Reparationsphase und den hiermit verbundenen Veränderungen zurückzuführen sein (Winkeltau und Schumpelick, 2000). Die sich hier gegenüber den Glioblastomen anders darstellenden Parameter ließen insgesamt eine Abgrenzung des Granulationsgewebe gegenüber diesen Tumoren zu. Sicherlich können sich durchaus einzelne Tumorzellverbände in dem beschriebenen Bereich befinden. Eine Abgrenzung ist wegen der begrenzten Auflösung der MRT nicht möglich. Allerdings könnte in nachfolgenden Verlaufskontrollen anhand der einzelnen Parameter eine Tumorneubildung erkannt werden.

Bei einem anderen Patienten (Patient 48) wurden die Auswirkungen einer fraktionierten Bestrahlung mit 59 Gy eines meningoethelialen Meningeoms auf die einzelnen Parameter beobachtet. Die zweite Untersuchung erfolgte einen Tag nach der abgeschlossenen Behandlung. In dieser zeigten sich anhand der Parameterbilder deutliche Veränderungen, während in den konventionellen MRT-Aufnahmen keine Unterschiede zur Voruntersuchung festgestellt werden konnten: Es war ein deutlich erhöhtes *rCBV* neben einer geringgradigen Zunahme der Perfusion erkennbar. Weiterhin war ein unterschiedlich stark ausgeprägter Anstieg des interstitiellen Volumens bei einer entsprechenden Abnahme des Zellvolumens zu verzeichnen, was auf entstandene Nekrosen schließen ließ.

Das stark erhöhte *rCBV* läßt sich durch zwei Effekte erklären. Der erste steht in engem Zusammenhang mit der Berechnung der verschiedenen Parameter. So resultiert aus der Bestrahlung eine Störung der BHS, was eine erhöhte Gefäßpermeabilität zur Folge

hat. Dies wurde sowohl im Tierexperiment (Nakata et al., 1995) als auch in einer dMRT-Untersuchung an bestrahlten Meningeomen beim Menschen (Hawighorst et al., 1997a) bestätigt. Durch diese massive BHS-Störung ist es denkbar, daß bei der Parameterbestimmung auf Grund des stark extravasierenden KM nicht eindeutig die Permeabilitäten von dem Blutvolumen getrennt werden können. Hieraus würde sich eine Überschätzung des *rCBV* ergeben. Der zweite Grund für ein erhöhtes *rCBV* ist physiologischer Natur. Tozer et al. fand heraus, daß eine durch Bestrahlung reduzierte Zellanzahl zu einer Reduktion des intratumoralen Druckes führt, was wiederum einen erhöhten Blutfluß durch zuvor komprimierte Gefäße bedingt (Tozer et al., 1991). Auf Grund dieses Verhaltens kann zusätzlich der, wenn auch nur gering angestiegene *rCBF* erklärt werden. Außerdem wurde durch die Studien von Tozer et al. und Clement et al. die hier nach der Bestrahlung beobachtete nur geringe Größenänderung des Tumors bei ersichtlich verminderter Zellzahl (Zellvolumen) und sich dem daraus ergebenden hohen interstitiellen Volumen bestätigt (Clement et al., 1976; Tozer et al., 1991).

7 ZUSAMMENFASSUNG

Die radiologische Diagnostik von Hirntumoren basiert heute vorwiegend auf der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) unter Einsatz von Kontrastmitteln (KM). Diese Verfahren sind jedoch für eine Unterscheidung zwischen niedrig- und hochmalignen Tumoren nicht immer ausreichend spezifisch genug. Eine genauere Differenzierung unterschiedlich maligner Tumore beziehungsweise unterschiedlicher Areale desselben Tumors ist sowohl für eine Therapie als auch für eine Biopsie wünschenswert.

Erstens war es Ziel der vorliegenden Arbeit zu prüfen, inwieweit die hier verwendete Methode der dynamischen Magnetresonanztomographie (dMRT) gegenüber der herkömmlichen MRT zu einer besseren Malignitätseinstufung von Tumoren beitragen kann. Hierbei könnten beispielsweise zusätzlich gewonnene Aussagen über den heterogenen Tumoraufbau die Qualität einer Biopsie verbessern.

Zweitens sollte die Frage geklärt werden, inwiefern sich die hier untersuchten Tumorentitäten unterscheiden lassen. Neben der Differenzierung unterschiedlicher Gliomgrade sollte auch eine mögliche Unterscheidung der Gliome gegenüber den anderen untersuchten Tumoren aufgezeigt werden. Von Bedeutung wäre dies gerade für Tumore, welche sich in konventionellen MRT-Untersuchungen ähnlich darstellen, wie dies bei Glioblastomen und Metastasen der Fall ist.

Drittens war es Ziel dieser Arbeit, eine Methode zu entwickeln, welche ein in-vivo-Grading für die Gliome bei möglichst hoher Übereinstimmung mit dem histologischen WHO-Grading ermöglicht.

Insgesamt wurden 60 Patienten mit histologisch gesicherten Tumordiagnosen untersucht. Hiervon wiesen 43 Patienten ein Gliom, acht eine Metastase, sechs ein Meningeom und drei ein Lymphom auf.

Die Daten für die dMRT wurden mit einer KM-gestützten TurboFLASH-Sequenz gewonnen. Hieraus wurden, basierend auf dem verwendeten pharmakokinetischen Modell und mit vom Autor selbstgeschriebenen Programmen, für jeden Patienten Bilder verschiedener Parameter erstellt: Neben dem regionalen zerebralen Blutvolumen ($rCBV$) und dem regionalen zerebralen Blutfluß ($rCBF$) konnten mit der hier benutzten Methode - verglichen mit bisherigen Verfahren - erstmals gleichzeitig bei gestörter Blut-

Hirn-Schranke (BHS) weitere Parameter, wie Permeabilitäten, die interstitiellen Volumina und das Zellvolumen, bestimmt werden.

Zur Tumordifferenzierung wurden einzelne Parameterbilder und die daraus jeweils quantitativ bestimmten Parameter analysiert.

Es zeigte sich, daß sich das *rCBV* für eine Differenzierung der einzelnen Tumore am besten eignet: Sowohl zwischen den Gliomen mit dem Grad II und III ($P = 0,008$) als auch zwischen den Gliomen mit dem Grad II und IV ($P < 0,001$) konnte signifikant unterschieden werden. Die Unterscheidung zwischen Grad III und Grad IV war hingegen nicht erfolgreich. Eine weitere Unterteilung der einzelnen Gliomgrade in Primärtumore und Rezidive ergab eine Tendenz der Rezidive zu höheren *rCBV* und *rCBF* innerhalb eines Grades.

Der Vergleich der glialen und nicht-glialen Tumore mittels der Parameterbilder ergab, daß sich die Lymphome von den Glioblastomen durch eine homogene Darstellung des *rCBV* unterschieden. Eine statistische Unterscheidung mittels des mittleren *rCBV* zwischen diesen beiden Tumorentitäten war hingegen nicht möglich. Signifikante Unterschiede anhand des mittleren *rCBV* für die Gruppe der Gliome existierten lediglich gegenüber den Meningeomen ($P < 0,001$). Eine Differenzierung der Glioblastome zu den Metastasen war nicht erfolgreich. Zwischen den nicht-glialen Tumoren waren die Unterschiede sowohl zwischen den Meningeomen und den Lymphomen ($P = 0,024$) als auch zwischen den Meningeomen und den Metastasen ($P = 0,001$) statistisch signifikant.

Das in-vivo-Grading basierte auf den aus den Parameterbildern des *rCBV* ermittelten Gefäßvolumenhistogrammen. Mittels der bei diesem Gradingssystem ermittelten Schwellenwerte konnte für jedes Gliom eine Zuordnung zu einem Grad erfolgen. Der Vergleich des so bestimmten Grades mit dem WHO-Grad der einzelnen Gliome ergab eine Übereinstimmung in 71 % der Fälle.

Weiterhin zeigte sich, daß sich mit der verwendeten Methode der dMRT eine bessere Möglichkeit für eine Malignitätseinstufung von Tumoren gegenüber den Aussagen der konventionellen MRT bot: Es war beispielsweise möglich, mit den hier bestimmten Parametern bei einem Patienten mit Glioblastom Anzeichen für einen höhermalignen Tumor nachzuweisen, während sich dieser Tumor in der herkömmlichen MRT nahezu

unauffällig darstellte. Außerdem ließen die Parameterbilder bei einem anderen Fall gegenüber der konventionellen MRT Rückschlüsse auf den heterogenen Tumoraufbau zu.

Ebenfalls anhand der Parameterbilder konnten Veränderungen nach einer Therapie beobachtet werden. Das nach Glioblastomresektion entstandene Narbengewebe ließ sich gegenüber Glioblastomen durch eine deutlich niedrigere Perfusion und homogenere Darstellung des interstitiellen Volumens abgrenzen. Zusätzlich lieferten die einzelnen Parameter Hinweise auf die durch eine Strahlentherapie verursachten Veränderungen.

Charakteristische Verhaltensweisen zeigten sich für die untersuchten Tumorgruppen bei dem Vergleich verschiedener Parameter mittels Streudiagrammen. So konnte beobachtet werden, daß sich bei einem Blutvolumen von ca. 20 bis 30 % der Blutfluß einer oberen Grenze nähert. Meningeome wiesen bei zunehmendem interstitiellem Volumen einen Anstieg der Vaskularisation auf. Im Gegensatz hierzu war bei Gliomen und Metastasen, abgesehen von geringen Unterschieden, bei einem hohen interstitiellen Volumen die Vaskularisation eher gering.

Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode zur Auswertung der dMRT-Daten erlaubte die gleichzeitige Bestimmung verschiedener physiologischer Parameter. Die weitere Analyse dieser Parameter ergab gegenüber der konventionellen MRT mehrere Vorteile: Anhand der Parameter war es möglich, zwischen einzelnen Tumorgruppen zu differenzieren. Zusätzlich bot das entwickelte in-vivo-Grading für die Gruppe der Gliome eine Möglichkeit zur quantitativen Malignitätseinstufung dieser Tumore untereinander. Die qualitative Betrachtung der Parameterbilder erbrachte weiterhin beispielsweise Informationen über die Heterogenität des Tumoraufbaus, was für die Verbesserung des Ergebnisses einer Biopsie hilfreich sein kann. Rückschlüsse auf pathophysiologische Veränderungen der Tumorgruppen, wie auf die Gefäßarchitektur und das Tumorwachstum, lieferten die jeweiligen erstellten Streudiagramme. Postoperativ erscheint es möglich, mittels der hier erhaltenen Parameter Unterschiede zwischen Narbengewebe und einem Tumor darzustellen. Zusätzlich konnte hier eine Möglichkeit zur Beobachtung des Therapieverlaufs einer Strahlentherapie aufgezeigt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- Albert, M. S.; Huang, W.; Lee, J. H.; Patlak, C. S. und Springer, C. S., Jr. (1993): Susceptibility changes following bolus injections, *Magn Reson Med* 29 [5], Seite 700-708.
- Aronen, H. J.; Gazit, I. E.; Louis, D. N.; Buchbinder, B. R.; Pardo, F. S.; Weisskoff, R. M.; Harsh, G. R.; Cosgrove, G. R.; Halpern, E. F.; Hochberg, F. H. und al. (1994): Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings, *Radiology* 191 [1], Seite 41-51.
- Axel, L. (1980): Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis, *Radiology* 137 [3], Seite 679-686.
- Bailey, P. und Cushing, H. (1926): Classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis, Lippincott, Philadelphia.
- Bailey, P. und Cushing, H. (1930): Gewebeverschiedenheit der Hirngliome, Fischer, Jena.
- Batzler, W U; Bertz, J; Eisinger, B; Hentschel, S; Husmann, G; Kieschke, J; Lehnert, M; Oberhausen, R; Schmidtman, I und Schneider, D (2002): Krebs bei Kindern. In: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.): Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends., 3. Auflage, Seite 96-100, Saarbrücken.
- Beaney, R. P.; Brooks, D. J.; Leenders, K. L.; Thomas, D. G.; Jones, T. und Halnan, K. E. (1985): Blood flow and oxygen utilisation in the contralateral cerebral cortex of patients with untreated intracranial tumours as studied by positron emission tomography, with observations on the effect of decompressive surgery, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48 [4], Seite 310-319.
- Behin, A.; Hoang-Xuan, K.; Carpentier, A. F. und Delattre, J. Y. (2003): Primary brain tumours in adults, *Lancet* 361 [9354], Seite 323-331.
- Berkowitz, B. A.; Tofts, P. S.; Sen, H. A.; Ando, N. und de Juan, E. (1992): Accurate and precise measurement of blood-retinal barrier breakdown using dynamic Gd-DTPA MRI, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33 [13], Seite 3500-3506.
- Bloembergen, N. (1957): Proton relaxation in paramagnetic solutions, *J Chem Phys* 27, Seite 572-573.

- Blomqvist, G.; Lammertsma, A. A.; Mazoyer, B. und Wienhard, K. (1995): Effect of tissue heterogeneity on quantification in positron emission tomography, *Eur J Nucl Med* 22 [7], Seite 652-663.
- Braunschweiger, P. G.; Schiffer, L. M. und Furmanski, P. (1986): ^1H -NMR relaxation times and water compartmentalization in experimental tumor models, *Magn Reson Imaging* 4 [4], Seite 335-342.
- Brem, S.; Cotran, R. und Folkman, J. (1972): Tumor angiogenesis: a quantitative method for histologic grading, *J Natl Cancer Inst* 48 [2], Seite 347-356.
- Brix, G.; Schreiber, W.; Hoffmann, U.; Guckel, F.; Hawighorst, H. und Knopp, M.V. (1997): [Methodological approaches to quantitative evaluation of microcirculation in tissues with dynamic magnetic resonance tomography], *Radiologe* 37 [6], Seite 470-480.
- Brix, G.; Semmler, W.; Port, R.; Schad, L. R.; Layer, G. und Lorenz, W. J. (1991): Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging, *J Comput Assist Tomogr* 15 [4], Seite 621-628.
- Buckley, D. L. (2002): Uncertainty in the analysis of tracer kinetics using dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI, *Magn Reson Med* 47 [3], Seite 601-606.
- Carr, D. H.; Brown, J.; Bydder, G. M.; Weinmann, H. J.; Speck, U.; Thomas, D. J. und Young, I. R. (1984): Intravenous chelated gadolinium as a contrast agent in NMR imaging of cerebral tumours, *Lancet* 1 [8375], Seite 484-486.
- Cha, S.; Knopp, E. A.; Johnson, G.; Wetzel, S. G.; Litt, A. W. und Zagzag, D. (2002): Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging, *Radiology* 223 [1], Seite 11-29.
- Chamberlain, M. C.; Murovic, J. A. und Levin, V. A. (1988): Absence of contrast enhancement on CT brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas, *Neurology* 38 [9], Seite 1371-1374.
- Chan, A. S.; Leung, S. Y.; Wong, M. P.; Yuen, S. T.; Cheung, N.; Fan, Y. W. und Chung, L. P. (1998): Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in the anaplastic progression of astrocytoma, oligodendroglioma, and ependymoma, *Am J Surg Pathol* 22 [7], Seite 816-826.
- Chandler, J. D. (1969): Subroutine STEPIT: Finds local minima of a smooth function of several parameters, *Behav Sci* 14 [2], Seite 81-82.

- Chaudhry, I. H.; O'Donovan, D. G.; Brenchley, P. E.; Reid, H. und Roberts, I. S. (2001): Vascular endothelial growth factor expression correlates with tumour grade and vascularity in gliomas, *Histopathology* 39 [4], Seite 409-415.
- Cho, S. K.; Na, D. G.; Ryoo, J. W.; Roh, H. G.; Moon, C. H.; Byun, H. S. und Kim, J. H. (2002): Perfusion MR imaging: clinical utility for the differential diagnosis of various brain tumors, *Korean J Radiol* 3 [3], Seite 171-179.
- Chung, J. K.; Kim, Y. K.; Kim, S. K.; Lee, Y. J.; Paek, S.; Yeo, J. S.; Jeong, J. M.; Lee, D. S.; Jung, H. W. und Lee, M. C. (2002): Usefulness of ¹¹C-methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on ¹⁸F-FDG PET, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29 [2], Seite 176-182.
- Clement, J. J.; Song, C. W. und Levitt, S. H. (1976): Changes in functional vascularity and cell number following x-irradiation of a murine carcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1 [7-8], Seite 671-678.
- Coulon, A.; Lafitte, F.; Hoang-Xuan, K.; Martin-Duverneuil, N.; Mokhtari, K.; Blustajn, J. und Chiras, J. (2002): Radiographic findings in 37 cases of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients, *Eur Radiol* 12 [2], Seite 329-340.
- Crone, C. (1963): The Permeability of Capillaries in Various Organs as Determined by Use of the 'Indicator Diffusion' Method, *Acta Physiol Scand* 58, Seite 292-305.
- Daldrup, H.; Shames, D.M.; Wendland, M.; Okuhata, Y.; Link, T.M.; Rosenau, W.; Lu, Y. und Brasch, R.C. (1998): Correlation of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with histologic tumor grade: comparison of macromolecular and small-molecular contrast media., *Pediatr Radiol* 28 [2], Seite 67-78.
- Daumas-Duport, C.; Scheithauer, B.; O'Fallon, J. und Kelly, P. (1988): Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method, *Cancer* 62 [10], Seite 2152-2165.
- Deane, B. R.; Papp, M. I. und Lantos, P. L. (1984): The vasculature of experimental brain tumours. Part 3. Permeability studies, *J Neurol Sci* 65 [1], Seite 47-58.
- Degani, H.; Gusis, V.; Weinstein, D.; Fields, S. und Strano, S. (1997): Mapping pathophysiological features of breast tumors by MRI at high spatial resolution, *Nat Med* 3 [7], Seite 780-782.
- Donahue, K. M.; Burstein, D.; Manning, W. J. und Gray, M. L. (1994): Studies of Gd-DTPA relaxivity and proton exchange rates in tissue, *Magn Reson Med* 32 [1], Seite 66-76.

- Donahue, K. M.; Krouwer, H. G.; Rand, S. D.; Pathak, A. P.; Marszalkowski, C. S.; Censky, S. C. und Prost, R. W. (2000): Utility of simultaneously acquired gradient-echo and spin-echo cerebral blood volume and morphology maps in brain tumor patients, *Magn Reson Med* 43 [6], Seite 845-853.
- Donahue, K. M.; Weisskoff, R. M.; Parmelee, D. J.; Callahan, R. J.; Wilkinson, R. A.; Mandeville, J. B. und Rosen, B. R. (1995): Dynamic Gd-DTPA enhanced MRI measurement of tissue cell volume fraction, *Magn Reson Med* 34 [3], Seite 423-432.
- Dorenbeck, U.; Butz, B.; Schlaier, J.; Bretschneider, T.; Schuierer, G. und Feuerbach, S. (2003): Diffusion-weighted echo-planar MRI of the brain with calculated ADCs: a useful tool in the differential diagnosis of tumor necrosis from abscess?, *J Neuroimaging* 13 [4], Seite 330-338.
- Dunn, I. F.; Heese, O. und Black, P. M. (2000): Growth factors in glioma angiogenesis: FGFs, PDGF, EGF, and TGFs, *J Neurooncol* 50 [1-2], Seite 121-137.
- Edelman, R. R.; Mattle, H. P.; Atkinson, D. J.; Hill, T.; Finn, J. P.; Mayman, C.; Ronthal, M.; Hoogewoud, H. M. und Kleefield, J. (1990): Cerebral blood flow: assessment with dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging at 1.5 T, *Radiology* 176 [1], Seite 211-220.
- Essig, M.; Schoenberg, S. O.; Schlemmer, H. P.; Metzner, R. und van Kaick, G. (2000): [Functional magnetic resonance tomography in neuroradiology], *Radiologe* 40 [10], Seite 849-857.
- Estrada, C. und DeFelipe, J. (1998): Nitric oxide-producing neurons in the neocortex: morphological and functional relationship with intraparenchymal microvasculature, *Cereb Cortex* 8 [3], Seite 193-203.
- Feiden, W. und Milutinovic, S. (2002): [Primary CNS lymphomas. Morphology and diagnosis], *Pathologe* 23 [4], Seite 284-291.
- Flower, M. A.; Husband, J. E. und Parker, R. P. (1985): A preliminary investigation of dynamic transmission computed tomography for measurements of arterial flow and tumour perfusion, *Br J Radiol* 58 [694], Seite 983-988.
- Folkman, J. (1971): Tumor angiogenesis: therapeutic implications, *N Engl J Med* 285 [21], Seite 1182-1186.
- Garbossa, D.; Fontanella, M.; Pagni, C. A. und Vercelli, A. (2001): Nitric oxide synthase and cytochrome c oxidase changes in the tumoural and peritumoural cerebral cortex, *Acta Neurochir (Wien)* 143 [9], Seite 897-908.

- Ginsberg, L. E.; Fuller, G. N.; Hashmi, M.; Leeds, N. E. und Schomer, D. F. (1998): The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series, *Surg Neurol* 49 [4], Seite 436-440.
- Glantz, M. J.; Burger, P. C.; Herndon, J. E. d; Friedman, A. H.; Cairncross, J. G.; Vick, N. A. und Schold, S. C., Jr. (1991): Influence of the type of surgery on the histologic diagnosis in patients with anaplastic gliomas, *Neurology* 41 [11], Seite 1741-1744.
- Graif, M.; Bydder, G. M.; Steiner, R. E.; Niendorf, P.; Thomas, D. G. und Young, I. R. (1985): Contrast-enhanced MR imaging of malignant brain tumors, *AJNR Am J Neuroradiol* 6 [6], Seite 855-862.
- Grieger, W.; Ludemann, L. und Zimmer, C. (1999): Quantitative MR Mapping of Glioma Vascularization, 37th Annual Meeting of the ASNR, San Diego, USA.
- Grieger, W.; Ludemann, L. und Zimmer, C. (2001): Vaskularisationsdarstellung von Hirntumoren mittels dynamischem MRT, 36. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie, München.
- Haase, A. (1990): Snapshot FLASH MRI. Applications to T1, T2, and chemical-shift imaging, *Magn Reson Med* 13 [1], Seite 77-89.
- Hacklander, T.; Hofer, M.; Reichenbach, J.; Bettag, J. M.; Kiwit, J. C.; Herzog, H. und Modder, U. (1995): [Possibilities of the use of MR tomography-based cerebral blood volume maps in the diagnosis of brain tumors], *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 163 [6], Seite 484-489.
- Hacklander, T.; Hofer, M.; Reichenbach, J. R.; Rascher, K.; Furst, G. und Modder, U. (1996): Cerebral blood volume maps with dynamic contrast-enhanced T1-weighted FLASH imaging: normal values and preliminary clinical results, *J Comput Assist Tomogr* 20 [4], Seite 532-539.
- Hacklander, T.; Reichenbach, J. R. und Modder, U. (1997): Comparison of cerebral blood volume measurements using the T1 and T2* methods in normal human brains and brain tumors, *J Comput Assist Tomogr* 21 [6], Seite 857-866.
- Hartmann, M.; Heiland, S.; Harting, I.; Tronnier, V. M.; Sommer, C.; Ludwig, R. und Sartor, K. (2003): Distinguishing of primary cerebral lymphoma from high-grade glioma with perfusion-weighted magnetic resonance imaging, *Neurosci Lett* 338 [2], Seite 119-122.

- Hawighorst, H.; Engenhardt, R.; Knopp, M. V.; Brix, G.; Grandy, M.; Essig, M.; Miltner, P.; Zuna, I.; Fuss, M. und van Kaick, G. (1997a): Intracranial meningiomas: time- and dose-dependent effects of irradiation on tumor microcirculation monitored by dynamic MR imaging, *Magn Reson Imaging* 15 [4], Seite 423-432.
- Hawighorst, H.; Knapstein, P. G.; Weikel, W.; Knopp, M. V.; Zuna, I.; Knof, A.; Brix, G.; Schaeffer, U.; Wilkens, C.; Schoenberg, S. O.; Essig, M.; Vaupel, P. und van Kaick, G. (1997b): Angiogenesis of uterine cervical carcinoma: characterization by pharmacokinetic magnetic resonance parameters and histological microvessel density with correlation to lymphatic involvement, *Cancer Res* 57 [21], Seite 4777-4786.
- Hawighorst, H.; Knopp, M.V.; Debus, J.; Brix, G.; Engenhardt-Cabillic, R.; Schad, L.R.; Grandy, M.; Essig, M. und van Kaick, G. (1997c): [Morphologic MR imaging with T1-weighted sequences for radiotherapy goal volume definition of intracranial tumors. Comparison with FLASH-Turbo-FLASH and SE sequences], *Radiologe* 37 [3], Seite 243-250.
- Healy, M. E.; Hesselink, J. R.; Press, G. A. und Middleton, M. S. (1987): Increased detection of intracranial metastases with intravenous Gd-DTPA, *Radiology* 165 [3], Seite 619-624.
- Heiland, S.; Benner, T.; Debus, J.; Rempp, K.; Reith, W. und Sartor, K. (1999): Simultaneous assessment of cerebral hemodynamics and contrast agent uptake in lesions with disrupted blood-brain-barrier, *Magn Reson Imaging* 17 [1], Seite 21-27.
- Herholz, K. und Patlak, C. S. (1987): The influence of tissue heterogeneity on results of fitting nonlinear model equations to regional tracer uptake curves: with an application to compartmental models used in positron emission tomography, *J Cereb Blood Flow Metab* 7 [2], Seite 214-229.
- Hirano, T.; Suzuki, H.; Higuchi, T.; Watanabe, N.; Oriuchi, N.; Shibazaki, T.; Tamura, M. und Endo, K. (1996): Grade II astrocytoma visualized by technetium-99m-ECD SPECT, *J Nucl Med* 37 [2], Seite 273-275.
- Hoffmann, U.; Brix, G.; Knopp, M. V.; Hess, T. und Lorenz, W. J. (1995): Pharmacokinetic mapping of the breast: a new method for dynamic MR mammography, *Magn Reson Med* 33 [4], Seite 506-514.

- Hopper, J. L.; Davis, S. M.; Tress, B. M.; Kaye, A. H.; Rossiter, S. C. und Derrick, P. L. (1987): Analysis of dynamic computed tomography scan brain images, *Invest Radiol* 22 [8], Seite 651-657.
- Im, S. H.; Chung, C. K.; Cho, B. K.; Wang, K. C.; Yu, I. K.; Song, I. C.; Cheon, G. J.; Lee, D. S.; Kim, N. R. und Chi, J. G. (2002): Intracranial ganglioglioma: preoperative characteristics and oncologic outcome after surgery, *J Neurooncol* 59 [2], Seite 173-183.
- Ito, M.; Lammertsma, A. A.; Wise, R. J.; Bernardi, S.; Frackowiak, R. S.; Heather, J. D.; McKenzie, C. G.; Thomas, D. G. und Jones, T. (1982): Measurement of regional cerebral blood flow and oxygen utilisation in patients with cerebral tumours using ¹⁵O and positron emission tomography: analytical techniques and preliminary results, *Neuroradiology* 23 [2], Seite 63-74.
- Izycka-Swieszewska, E.; Rzepko, R.; Borowska-Lehman, J.; Baranowska, E. und Warzocha, D. (1999): Recurrent meningiomas--the immunohistochemical analysis of angiogenesis and cellular proliferation. Preliminary study, *Folia Neuropathol* 37 [3], Seite 179-184.
- Jackson, A.; Jayson, G. C.; Li, K. L.; Zhu, X. P.; Checkley, D. R.; Tessier, J. J. und Waterton, J. C. (2003): Reproducibility of quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in newly presenting glioma, *Br J Radiol* 76 [903], Seite 153-162.
- Jain, R. K. (1987): Transport of molecules across tumor vasculature, *Cancer Metastasis Rev* 6 [4], Seite 559-593.
- Jain, R. K. (1991): Therapeutic implications of tumor physiology, *Curr Opin Oncol* 3 [6], Seite 1105-1108.
- Jiddane, M.; Nicoli, F.; Diaz, P.; Bergvall, U.; Vincentelli, F.; Hassoun, J. und Salamon, G. (1986): Intracranial malignant lymphoma. Report of 30 cases and review of the literature, *J Neurosurg* 65 [5], Seite 592-599.
- Just, M. und Thelen, M. (1988): Tissue characterization with T1, T2, and proton density values: results in 160 patients with brain tumors, *Radiology* 169 [3], Seite 779-785.
- Kaschten, B.; Stevenaert, A.; Sadzot, B.; Deprez, M.; Degueldre, C.; Del Fiore, G.; Luxen, A. und Reznik, M. (1998): Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine, *J Nucl Med* 39 [5], Seite 778-785.

- Kennan, R. P.; Zhong, J. und Gore, J. C. (1994): Intravascular susceptibility contrast mechanisms in tissues, *Magn Reson Med* 31 [1], Seite 9-21.
- Kernohan, J. W.; Mabon, R. F.; Svien, H. J. und Adson, A. W. (1949): A simplified classification of gliomas., *Proc Staff Meet Mayo Clin* 24, Seite 71-75.
- Kety, S. S. (1951): The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues, *Pharmacol Rev* 3, Seite 1-41.
- Kety, S. S.; Axel, L. und Hoop, B. (1995): Principles of conventional techniques. In Le Bihan D 1995 chapter 11, 201-215.
- Kiselev, V. G. (2001): On the theoretical basis of perfusion measurements by dynamic susceptibility contrast MRI, *Magn Reson Med* 46 [6], Seite 1113-1122.
- Kitange, G.; Kishikawa, M.; Nakayama, T.; Naito, S.; Iseki, M. und Shibata, S. (1999): Expression of the Ets-1 proto-oncogene correlates with malignant potential in human astrocytic tumors, *Mod Pathol* 12 [6], Seite 618-626.
- Klagsbrun, M. und D'Amore, P. A. (1996): Vascular endothelial growth factor and its receptors, *Cytokine Growth Factor Rev* 7 [3], Seite 259-270.
- Kleihues, P. und Cavenee, W. K. (2000): Pathology and genetics of tumours of the nervous system (WHO). International Agency for Research on Cancer (IARC Press), Lyon.
- Kleihues, P.; Louis, D. N.; Scheithauer, B. W.; Rorke, L. B.; Reifenberger, G.; Burger, P. C. und Cavenee, W. K. (2002): The WHO classification of tumors of the nervous system, *J Neuropathol Exp Neurol* 61 [3], Seite 215-225; discussion 226-229.
- Knopp, E.A.; Cha, S.; Johnson, G.; Mazumdar, A.; Golfinos, J.G.; Zagzag, D.; Miller, D.C.; Kelly, P.J. und Kricheff, I.I. (1999): Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging., *Radiology* 211 [3], Seite 791-798.
- Knopp, M. V.; Brix, G.; Junkermann, H. J. und Sinn, H. P. (1994): MR mammography with pharmacokinetic mapping for monitoring of breast cancer treatment during neoadjuvant therapy, *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2 [4], Seite 633-658.
- Knopp, M. V.; Essig, M.; Hawighorst, H.; Wenz, F.; Brix, G.; Schad, L. R.; Bachert, P. und van Kaick, G. (1997): Functional neuroimaging in the assessment of CNS neoplasms, *Eur Radiol* 7 Suppl 5 [12], Seite 209-215.
- Koenig, S. H.; Spiller, M.; Brown, R. D., 3rd und Wolf, G. L. (1986): Relaxation of water protons in the intra- and extracellular regions of blood containing Gd(DTPA), *Magn Reson Med* 3 [5], Seite 791-795.

- Kremer, S.; Grand, S.; Berger, F.; Hoffmann, D.; Pasquier, B.; Remy, C.; Benabid, A. L. und Bas, J. F. (2003): Dynamic contrast-enhanced MRI: differentiating melanoma and renal carcinoma metastases from high-grade astrocytomas and other metastases, *Neuroradiology* 45 [1], Seite 44-49.
- Lacroix, M.; Abi-Said, D.; Fourney, D. R.; Gokaslan, Z. L.; Shi, W.; DeMonte, F.; Lang, F. F.; McCutcheon, I. E.; Hassenbusch, S. J.; Holland, E.; Hess, K.; Michael, C.; Miller, D. und Sawaya, R. (2001): A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival, *J Neurosurg* 95 [2], Seite 190-198.
- Lam, W. W.; Chan, K. W.; Wong, W. L.; Poon, W. S. und Metreweli, C. (2001): Pre-operative grading of intracranial glioma, *Acta Radiol* 42 [6], Seite 548-554.
- Lammertsma, A. A.; Wise, R. J.; Cox, T. C.; Thomas, D. G. und Jones, T. (1985): Measurement of blood flow, oxygen utilisation, oxygen extraction ratio, and fractional blood volume in human brain tumours and surrounding oedematous tissue, *Br J Radiol* 58 [692], Seite 725-734.
- Lamszus, K.; Lengler, U.; Schmidt, N. O.; Stavrou, D.; Ergun, S. und Westphal, M. (2000): Vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor, basic fibroblast growth factor, and placenta growth factor in human meningiomas and their relation to angiogenesis and malignancy, *Neurosurgery* 46 [4], Seite 938-947; discussion 947-948.
- Larsson, H. B.; Fritz-Hansen, T.; Rostrup, E.; Sondergaard, L.; Ring, P. und Henriksen, O. (1996): Myocardial perfusion modeling using MRI, *Magn Reson Med* 35 [5], Seite 716-726.
- Larsson, H. B.; Stubgaard, M.; Frederiksen, J. L.; Jensen, M.; Henriksen, O. und Paulson, O. B. (1990): Quantitation of blood-brain barrier defect by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA in patients with multiple sclerosis and brain tumors, *Magn Reson Med* 16 [1], Seite 117-131.
- Larsson, H. B.; Stubgaard, M.; Sondergaard, L. und Henriksen, O. (1994): In vivo quantification of the unidirectional influx constant for Gd-DTPA diffusion across the myocardial capillaries with MR imaging, *J Magn Reson Imaging* 4 [3], Seite 433-440.
- Larsson, H. B. und Tofts, P. S. (1992): Measurement of blood-brain barrier permeability using dynamic Gd-DTPA scanning--a comparison of methods, *Magn Reson Med* 24 [1], Seite 174-176.

- Lauffer, R. B. (1990): Magnetic resonance contrast media: principles and progress, *Magn Reson Q* 6 [2], Seite 65-84.
- Lauterbur, P. C. (1989): Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973, *Clin Orthop* [244], Seite 3-6.
- Law, M.; Cha, S.; Knopp, E. A.; Johnson, G.; Arnett, J. und Litt, A. W. (2002): High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging, *Radiology* 222 [3], Seite 715-721.
- Law, M.; Meltzer, D. E.; Wetzel, S. G.; Yang, S.; Knopp, E. A.; Golfinos, J. und Johnson, G. (2004a): Conventional MR imaging with simultaneous measurements of cerebral blood volume and vascular permeability in ganglioglioma, *Magn Reson Imaging* 22 [5], Seite 599-606.
- Law, M.; Yang, S.; Babb, J. S.; Knopp, E. A.; Golfinos, J. G.; Zagzag, D. und Johnson, G. (2004b): Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade, *AJNR Am J Neuroradiol* 25 [5], Seite 746-755.
- Le Duc, G.; Peoc'h, M.; Remy, C.; Charpy, O.; Muller, R. N.; Le Bas, J. F. und Decorps, M. (1999): Use of T(2)-weighted susceptibility contrast MRI for mapping the blood volume in the glioma-bearing rat brain, *Magn Reson Med* 42 [4], Seite 754-761.
- Lee, S. J.; Kim, J. H.; Kim, Y. M.; Lee, G. K.; Lee, E. J.; Park, I. S.; Jung, J. M.; Kang, K. H. und Shin, T. (2001): Perfusion MR imaging in gliomas: comparison with histologic tumor grade, *Korean J Radiol* 2 [1], Seite 1-7.
- Lemaire, L.; Franconi, F.; Saint-Andre, J. P.; Roullin, V. G.; Jallet, P. und Le Jeune, J. J. (2000): High-field quantitative transverse relaxation time, magnetization transfer and apparent water diffusion in experimental rat brain tumour, *NMR Biomed* 13 [3], Seite 116-123.
- Leon, S. P.; Folkerth, R. D. und Black, P. M. (1996): Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors, *Cancer* 77 [2], Seite 362-372.
- Lev, M. H.; Ozsunar, Y.; Henson, J. W.; Rasheed, A. A.; Barest, G. D.; Harsh, G. R. th; Fitzek, M. M.; Chiocca, E. A.; Rabinov, J. D.; Csavoy, A. N.; Rosen, B. R.; Hochberg, F. H.; Schaefer, P. W. und Gonzalez, R. G. (2004): Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect

- of elevated rCBV of oligodendrogliomas [corrected], *AJNR Am J Neuroradiol* 25 [2], Seite 214-221.
- Ludemann, L.; Grieger, W.; Wurm, R.; Budzisch, M.; Hamm, B. und Zimmer, C. (2001): Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas, *Eur Radiol* 11 [7], Seite 1231-1241.
- Ludemann, L.; Hamm, B. und Zimmer, C. (2000): Pharmacokinetic analysis of glioma compartments with dynamic Gd-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging, *Magn Reson Imaging* 18 [10], Seite 1201-1214.
- Ludemann, L.; Wurm, R. und Zimmer, C. (2002): Pharmacokinetic modeling of Gd-DTPA extravasation in brain tumors, *Invest Radiol* 37 [10], Seite 562-570.
- Macchiarini, P.; Fontanini, G.; Hardin, M. J.; Squartini, F. und Angeletti, C. A. (1992): Relation of neovascularisation to metastasis of non-small-cell lung cancer, *Lancet* 340 [8812], Seite 145-146.
- Machein, M. R. und Plate, K. H. (2000): VEGF in brain tumors, *J Neurooncol* 50 [1-2], Seite 109-120.
- Martin, H.; Guski, M. und Guski, H. (1984): [Karyometric studies of meningiomas], *Zentralbl Neurochir* 45 [4], Seite 289-298.
- McGirt, M. J.; Villavicencio, A. T.; Bulsara, K. R. und Friedman, A. H. (2003): MRI-guided stereotactic biopsy in the diagnosis of glioma: comparison of biopsy and surgical resection specimen, *Surg Neurol* 59 [4], Seite 277-281; discussion 281-282.
- Metellus, P.; Ait Ameer, A.; Faillot, T.; Camparo, P.; Dutertre, G. und Desgeorges, M. (2002): [Contribution of perfusion magnetic resonance imaging in a patient with cerebral ganglioglioma], *Neurochirurgie* 48 [5], Seite 426-430.
- Mineura, K.; Sasajima, T.; Kowada, M.; Ogawa, T.; Hatazawa, J. und Uemura, K. (1997): Indications for differential diagnosis of nontumor central nervous system diseases from tumors. A positron emission tomography study, *J Neuroimaging* 7 [1], Seite 8-15.
- Mineura, K.; Shioya, H.; Kowada, M.; Ogawa, T.; Hatazawa, J. und Uemura, K. (1999): Blood flow and metabolism of oligodendrogliomas: a positron emission tomography study with kinetic analysis of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, *J Neurooncol* 43 [1], Seite 49-57.
- Nagane, M.; Huang, H. J. und Cavenee, W. K. (1997): Advances in the molecular genetics of gliomas, *Curr Opin Oncol* 9 [3], Seite 215-222.

- Nakagawa, T.; Tanaka, R.; Takeuchi, S. und Takeda, N. (1998): Haemodynamic evaluation of cerebral gliomas using XeCT, *Acta Neurochir (Wien)* 140 [3], Seite 223-233; discussion 233-234.
- Nakata, H.; Yoshimine, T.; Murasawa, A.; Kumura, E.; Harada, K.; Ushio, Y. und Hayakawa, T. (1995): Early blood-brain barrier disruption after high-dose single-fraction irradiation in rats, *Acta Neurochir (Wien)* 136 [1-2], Seite 82-86; discussion 86-87.
- Namba, H.; Yanagisawa, M.; Yui, N.; Togawa, T.; Kinoshita, F.; Iwadata, Y. und Sueyoshi, K. (1996): Quantifying brain tumor blood flow by the microsphere model with N-isopropyl-p-[123I]iodoamphetamine super-early SPECT, *Ann Nucl Med* 10 [1], Seite 161-164.
- Nieder, C. und Nestle, U. (2000): A review of current and future treatment strategies for malignant astrocytomas in adults, *Strahlenther Onkol* 176 [6], Seite 251-258.
- Nitz, W. (1997): Bildgebende Sequenzen in der Kernspintomographie und ihre klinische Anwendung, *Electromedica* 65 [Heft 1], Seite 8-14.
- Nitz, W. R. (2000): Grundlegende Prinzipien der MR-Bildgebung. In: Reimer, P.; Parizel, P. M.; Stichnoth, F.-A. (Hrsg.): *Klinische MR-Bildgebung*, 1. Auflage, Seite 1-39, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Olesen, J. und Paulson, O. B. (1971): The effect of intra-arterial papaverine on the regional cerebral blood flow in patients with stroke or intracranial tumor, *Stroke* 2 [2], Seite 148-159.
- Ostergaard, L.; Hochberg, F. H.; Rabinov, J. D.; Sorensen, A. G.; Lev, M.; Kim, L.; Weisskoff, R. M.; Gonzalez, R. G.; Gyldensted, C. und Rosen, B. R. (1999): Early changes measured by magnetic resonance imaging in cerebral blood flow, blood volume, and blood-brain barrier permeability following dexamethasone treatment in patients with brain tumors, *J Neurosurg* 90 [2], Seite 300-305.
- Ostergaard, L.; Weisskoff, R. M.; Chesler, D. A.; Gyldensted, C. und Rosen, B. R. (1996): High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis, *Magn Reson Med* 36 [5], Seite 715-725.
- Parker, G. J. und Tofts, P. S. (1999): Pharmacokinetic analysis of neoplasms using contrast-enhanced dynamic magnetic resonance imaging, *Top Magn Reson Imaging* 10 [2], Seite 130-142.

- Penn, R. D. und Kurtz, D. (1977): Cerebral edema, mass effects, and regional blood volume in man, J Neurosurg 46 [3], Seite 282-289.
- Perman, W. H.; Gado, M. H.; Larson, K. B. und Perlmutter, J. S. (1992): Simultaneous MR acquisition of arterial and brain signal-time curves, Magn Reson Med 28 [1], Seite 74-83.
- Plate, K. H. (1998): Nervensystem. In: Thomas, C. (Hrsg.): Histopathologie., 12. Auflage, Seite 35-64, F. K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- Poeck, U. und Hacke, W. (2001): Hirntumoren. In: Poeck, U.; Hacke, W. (Hrsg.): Neurologie., 11. Auflage, Seite 299-348, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Port, R. E.; Knopp, M. V.; Hoffmann, U.; Milker-Zabel, S. und Brix, G. (1999): Multicompartment analysis of gadolinium chelate kinetics: blood-tissue exchange in mammary tumors as monitored by dynamic MR imaging, J Magn Reson Imaging 10 [3], Seite 233-241.
- Preul, C.; Kuhn, B.; Lang, E. W.; Mehdorn, H. M.; Heller, M. und Link, J. (2003): Differentiation of cerebral tumors using multi-section echo planar MR perfusion imaging, Eur J Radiol 48 [3], Seite 244-251.
- Principi, M.; Italiani, M.; Guiducci, A.; Aprile, I.; Muti, M.; Giulianelli, G. und Ottaviano, P. (2003): Perfusion MRI in the evaluation of the relationship between tumour growth, necrosis and angiogenesis in glioblastomas and grade 1 meningiomas, Neuroradiology 45 [4], Seite 205-211.
- Provenzale, J. M.; Wang, G. R.; Brenner, T.; Petrella, J. R. und Sorensen, A. G. (2002): Comparison of permeability in high-grade and low-grade brain tumors using dynamic susceptibility contrast MR imaging, AJR Am J Roentgenol 178 [3], Seite 711-716.
- Puduvalli, V. K. und Sawaya, R. (2000): Antiangiogenesis -- therapeutic strategies and clinical implications for brain tumors, J Neurooncol 50 [1-2], Seite 189-200.
- Rempp, K. A.; Brix, G.; Wenz, F.; Becker, C. R.; Guckel, F. und Lorenz, W. J. (1994): Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging, Radiology 193 [3], Seite 637-641.
- Renkin, E. M. (1959): Transport of potassium-42 from blood to tissue in isolated mammalian skeletal muscles, Amer J Physiol 197, Seite 1205-1210.
- Rhodes, C. G.; Wise, R. J.; Gibbs, J. M.; Frackowiak, R. S.; Hatazawa, J.; Palmer, A. J.; Thomas, D. G. und Jones, T. (1983): In vivo disturbance of the oxidative

- metabolism of glucose in human cerebral gliomas, *Ann Neurol* 14 [6], Seite 614-626.
- Ringertz, N. (1950): "Grading" of gliomas, *Acta Pathol Scand* 27, Seite 51-64.
- Roberts, H. C. und Dillon, W. P. (2000): MR imaging of brain tumors: toward physiologic imaging, *AJNR Am J Neuroradiol* 21 [9], Seite 1570-1571.
- Roberts, H. C.; Roberts, T. P.; Brasch, R. C. und Dillon, W. P. (2000): Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade, *AJNR Am J Neuroradiol* 21 [5], Seite 891-899.
- Roberts, H. C.; Roberts, T. P.; Lee, T. Y. und Dillon, W. P. (2002): Dynamic, contrast-enhanced CT of human brain tumors: quantitative assessment of blood volume, blood flow, and microvascular permeability: report of two cases, *AJNR Am J Neuroradiol* 23 [5], Seite 828-832.
- Rosen, B. R. (2000): Performing and Interpreting Perfusion Imaging, *ASNR*, Seite 105-107.
- Rosen, B. R.; Belliveau, J. W.; Aronen, H. J.; Kennedy, D.; Buchbinder, B. R.; Fischman, A.; Gruber, M.; Glas, J.; Weisskoff, R. M.; Cohen, M. S. und et al. (1991a): Susceptibility contrast imaging of cerebral blood volume: human experience, *Magn Reson Med* 22 [2], Seite 293-299; discussion 300-303.
- Rosen, B. R.; Belliveau, J. W.; Buchbinder, B. R.; McKinstry, R. C.; Porkka, L. M.; Kennedy, D. N.; Neuder, M. S.; Fisel, C. R.; Aronen, H. J.; Kwong, K. K. und et al. (1991b): Contrast agents and cerebral hemodynamics, *Magn Reson Med* 19 [2], Seite 285-292.
- Rosen, B. R.; Belliveau, J. W. und Chien, D. (1989): Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance, *Magn Reson Q* 5 [4], Seite 263-281.
- Rosen, B. R.; Belliveau, J. W.; Vevea, J. M. und Brady, T. J. (1990): Perfusion imaging with NMR contrast agents, *Magn Reson Med* 14 [2], Seite 249-265.
- Russel, D. und Rubinstein, L. (1989): Tumors of central neuroepithelial origin. In: Rubinstein, L.J. (Hrsg.): *Pathology of tumors of the nervous system*. Seite 83-350, Williams and Wilkins, Baltimore.
- Scatliff, J. H.; Radcliffe, W. B.; Pittman, H. H. und Park, C. H. (1969): Vascular structure of glioblastomas, *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 105 [4], Seite 795-805.

- Schlegel, U und Wiestler, O D (2001): Gehirntumoren - Die blauen Ratgeber 8, 4.Ausgabe, Deutsche Krebshilfe e.V., Bonn.
- Schön, D; Bertz, J; Görsch, B; Haberland, J; Ziegler, H; Stegmaier, C; Eisinger, B und Stabenow, R (1999): Nervensystem ICD 191-192. In: Robert Koch-Institut (Hrsg.): Entwicklung der Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland. Seite 198-203, Robert Koch-Institut, Berlin.
- Schwaighofer, B. W.; Klein, M. V.; Wesbey, G. und Hesselink, J. R. (1990): Clinical experience with routine Gd-DTPA administration for MR imaging of the brain, J Comput Assist Tomogr 14 [1], Seite 11-17.
- Scott, J. N.; Brasher, P. M.; Sevick, R. J.; Rewcastle, N. B. und Forsyth, P. A. (2002): How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study, Neurology 59 [6], Seite 947-949.
- Semmler, W.; Brix, G.; Kolem, H.; Nitz, W. R.; Bock, M.; Hauert, F.; Fischer, H.; Niendorf, H. P. und Balzer, T. (2002): Grundlagen der MRT und MRS. In: Reiser, M.; Semmler, W. (Hrsg.): Magnetresonanztomographie., 3. Auflage, Seite 3-132, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Shibata, S. (1989): Ultrastructure of capillary walls in human brain tumors, Acta Neuropathol (Berl) 78 [6], Seite 561-571.
- Shin, J. H.; Lee, H. K.; Kwun, B. D.; Kim, J. S.; Kang, W.; Choi, C. G. und Suh, D. C. (2002): Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results, AJR Am J Roentgenol 179 [3], Seite 783-789.
- Stewart, G. N. (1894): Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it. Parts I-III, J Physiol 15, Seite 1.
- Stockhammer, G.; Obwegeser, A.; Kostron, H.; Schumacher, P.; Muigg, A.; Felber, S.; Maier, H.; Slavic, I.; Gunsilius, E. und Gastl, G. (2000): Vascular endothelial growth factor (VEGF) is elevated in brain tumor cysts and correlates with tumor progression, Acta Neuropathol (Berl) 100 [1], Seite 101-105.
- Strich, G.; Hagan, P. L.; Gerber, K. H. und Slutsky, R. A. (1985): Tissue distribution and magnetic resonance spin lattice relaxation effects of gadolinium-DTPA, Radiology 154 [3], Seite 723-726.
- Su, M. Y.; Muhler, A.; Lao, X. und Nalcioğlu, O. (1998): Tumor characterization with dynamic contrast-enhanced MRI using MR contrast agents of various molecular weights, Magn Reson Med 39 [2], Seite 259-269.

- Su, M. Y.; Yu, H.; Chiou, J. Y.; Wang, J.; Nalcioğlu, O.; Fruehauf, J. P.; Mehta, R. S. und Baick, C. H. (2002): Measurement of volumetric and vascular changes with dynamic contrast enhanced MRI for cancer therapy monitoring, *Technol Cancer Res Treat* 1 [6], Seite 479-488.
- Sugahara, T.; Korogi, Y.; Kochi, M.; Ushio, Y. und Takahashi, M. (2001): Perfusion-sensitive MR imaging of gliomas: comparison between gradient-echo and spin-echo echo-planar imaging techniques, *AJNR Am J Neuroradiol* 22 [7], Seite 1306-1315.
- Sugahara, T.; Korogi, Y.; Shigematsu, Y.; Hirai, T.; Ikushima, I.; Liang, L.; Ushio, Y. und Takahashi, M. (1999a): Perfusion-sensitive MRI of cerebral lymphomas: a preliminary report, *J Comput Assist Tomogr* 23 [2], Seite 232-237.
- Sugahara, T.; Korogi, Y.; Shigematsu, Y.; Liang, L.; Yoshizumi, K.; Kitajima, M. und Takahashi, M. (1999b): Value of dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging in the evaluation of intracranial tumors, *Top Magn Reson Imaging* 10 [2], Seite 114-124.
- Swaroop, G. R.; Kelly, P. A.; Bell, H. S.; Shinoda, J.; Yamaguchi, S. und Whittle, I. R. (2000): The effects of chronic nitric oxide synthase suppression on glioma pathophysiology, *Br J Neurosurg* 14 [6], Seite 543-548.
- Thomson, H. K.; Starmer, C. F.; Whalen, R. E. und McIntosh, H. D. (1964): Indicator transit time considered as a gamma variate, *Circulation Res* 14, Seite 502-515.
- Tofts, P. S. (1997): Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging, *J Magn Reson Imaging* 7 [1], Seite 91-101.
- Tofts, P. S.; Berkowitz, B. und Schnall, M. D. (1995): Quantitative analysis of dynamic Gd-DTPA enhancement in breast tumors using a permeability model, *Magn Reson Med* 33 [4], Seite 564-568.
- Tofts, P. S.; Brix, G.; Buckley, D. L.; Evelhoch, J. L.; Henderson, E.; Knopp, M. V.; Larsson, H. B.; Lee, T. Y.; Mayr, N. A.; Parker, G. J.; Port, R. E.; Taylor, J. und Weisskoff, R. M. (1999): Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols, *J Magn Reson Imaging* 10 [3], Seite 223-232.
- Tofts, P. S. und Kermode, A. G. (1991): Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts, *Magn Reson Med* 17 [2], Seite 357-367.

- Tozer, G. M.; Myers, R. und Cunningham, V. J. (1991): Radiation-induced modification of blood flow distribution in a rat fibrosarcoma, *Int J Radiat Biol* 60 [1-2], Seite 327-334.
- Uematsu, H.; Maeda, M. und Itoh, H. (2003): Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas evaluated by dynamic perfusion-weighted MR imaging: a preliminary study, *Eur Radiol* 13 [4], Seite 758-762.
- Uematsu, H.; Maeda, M.; Sadato, N.; Matsuda, T.; Ishimori, Y.; Koshimoto, Y.; Kimura, H.; Yamada, H.; Kawamura, Y.; Yonekura, Y. und Itoh, H. (2001): Blood volume of gliomas determined by double-echo dynamic perfusion-weighted MR imaging: a preliminary study, *AJNR Am J Neuroradiol* 22 [10], Seite 1915-1919.
- Uematsu, H.; Maeda, M.; Sadato, N.; Matsuda, T.; Ishimori, Y.; Koshimoto, Y.; Yamada, H.; Kimura, H.; Kawamura, Y.; Hayashi, N.; Yonekura, Y. und Ishii, Y. (2000): Vascular permeability: quantitative measurement with double-echo dynamic MR imaging--theory and clinical application, *Radiology* 214 [3], Seite 912-917.
- Vajkoczy, P.; Schilling, L.; Ullrich, A.; Schmiedek, P. und Menger, M. D. (1998): Characterization of angiogenesis and microcirculation of high-grade glioma: an intravital multifuorescence microscopic approach in the athymic nude mouse, *J Cereb Blood Flow Metab* 18 [5], Seite 510-520.
- Vallee, J. P.; Sostman, H. D.; MacFall, J. R.; Wheeler, T.; Hedlund, L. W.; Spritzer, C. E. und Coleman, R. E. (1997): MRI quantitative myocardial perfusion with compartmental analysis: a rest and stress study, *Magn Reson Med* 38 [6], Seite 981-989.
- Vaquero, J.; Zurita, M.; Morales, C.; Cincu, R. und Oya, S. (2000): Expression of vascular permeability factor in glioblastoma specimens: correlation with tumor vascular endothelial surface and peritumoral edema, *J Neurooncol* 49 [1], Seite 49-55.
- Vaupel, P. (1994): Blood flow and metabolic microenvironment of brain tumors, *J Neurooncol* 22 [3], Seite 261-267.
- Vaupel, P.; Kallinowski, F. und Okunieff, P. (1989): Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review, *Cancer Res* 49 [23], Seite 6449-6465.
- Verhoye, M.; van der Sanden, B. P.; Rijken, P. F.; Peters, H. P.; Van der Kogel, A. J.; Pee, G.; Vanhoutte, G.; Heerschap, A. und Van der Linden, A. (2002):

- Assessment of the neovascular permeability in glioma xenografts by dynamic T(1) MRI with Gadomer-17, *Magn Reson Med* 47 [2], Seite 305-313.
- Villringer, A.; Rosen, B. R.; Belliveau, J. W.; Ackerman, J. L.; Lauffer, R. B.; Buxton, R. B.; Chao, Y. S.; Wedeen, V. J. und Brady, T. J. (1988): Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects, *Magn Reson Med* 6 [2], Seite 164-174.
- Virchow, R. (1862): Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre, Hirschwald, Berlin.
- Virchow, R. (1864-1865): Die krankhaften Geschwülste. Band I-III, Hirschwald, Berlin.
- Vonken, E. P.; van Osch, M. J.; Bakker, C. J. und Viergever, M. A. (2000): Simultaneous quantitative cerebral perfusion and Gd-DTPA extravasation measurement with dual-echo dynamic susceptibility contrast MRI, *Magn Reson Med* 43 [6], Seite 820-827.
- Wedeking, P.; Eaton, S.; Covell, D. G.; Nair, S.; Tweedle, M. F. und Eckelman, W. C. (1990): Pharmacokinetic analysis of blood distribution of intravenously administered ^{153}Gd -labeled $\text{Gd}(\text{DTPA})_2$ - and $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{DTPA})$ in rats, *Magn Reson Imaging* 8 [5], Seite 567-575.
- Weidner, N.; Semple, J. P.; Welch, W. R. und Folkman, J. (1991): Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma, *N Engl J Med* 324 [1], Seite 1-8.
- Weinmann, H. J.; Laniado, M. und Mutzel, W. (1984): Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers, *Physiol Chem Phys Med NMR* 16 [2], Seite 167-172.
- Wendland, M. F.; Saeed, M.; Yu, K. K.; Roberts, T. P.; Lauerma, K.; Derugin, N.; Varadarajan, J.; Watson, A. D. und Higgins, C. B. (1994): Inversion recovery EPI of bolus transit in rat myocardium using intravascular and extravascular gadolinium-based MR contrast media: dose effects on peak signal enhancement, *Magn Reson Med* 32 [3], Seite 319-329.
- Wesseling, P.; van der Laak, J. A.; Link, M.; Teepen, H. L. und Ruiter, D. J. (1998): Quantitative analysis of microvascular changes in diffuse astrocytic neoplasms with increasing grade of malignancy, *Hum Pathol* 29 [4], Seite 352-358.
- Wesseling, P.; Vandersteenhoven, J. J.; Downey, B. T.; Ruiter, D. J. und Burger, P. C. (1993): Cellular components of microvascular proliferation in human glial and metastatic brain neoplasms. A light microscopic and immunohistochemical study

- of formalin-fixed, routinely processed material, *Acta Neuropathol (Berl)* 85 [5], Seite 508-514.
- Winkeltau, G. und Schumpelick, V. (2000): Ablauf der Wundheilung. In: Schumpelick, V.; Bleese, N. M.; Mommsen, U. (Hrsg.): *Chirurgie.*, 5. Auflage, Seite 42-46, Enke im Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Yang, D.; Korogi, Y.; Sugahara, T.; Kitajima, M.; Shigematsu, Y.; Liang, L.; Ushio, Y. und Takahashi, M. (2002): Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI, *Neuroradiology* 44 [8], Seite 656-666.
- Yang, S.; Law, M.; Zagzag, D.; Wu, H. H.; Cha, S.; Golfinos, J. G.; Knopp, E. A. und Johnson, G. (2003): Dynamic contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements of endothelial permeability: differentiation between atypical and typical meningiomas, *AJNR Am J Neuroradiol* 24 [8], Seite 1554-1559.
- Young, S. W. (1988): Magnetic Resonance: What is it? In: Young, S. W. (Hrsg.): *Magnetic Resonance Imaging: Basic Principles.*, 2. Auflage, Seite 23-61, Raven Press, New York.
- Young, S. W.; Turner, R. J. und Castellino, R. A. (1980): A strategy for the contrast enhancement of malignant tumors using dynamic computed tomography and intravascular pharmacokinetics, *Radiology* 137 [1 Pt 1], Seite 137-147.
- Zhu, X. P.; Li, K. L.; Kamaly-Asl, I. D.; Checkley, D. R.; Tessier, J. J.; Waterton, J. C. und Jackson, A. (2000): Quantification of endothelial permeability, leakage space, and blood volume in brain tumors using combined T1 and T2* contrast-enhanced dynamic MR imaging, *J Magn Reson Imaging* 11 [6], Seite 575-585.
- Zierler, K. L. (1962): Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume, *Circ Res* 10, Seite 393-407.
- Zimmer, C.; Ivancevic, V.; Klingebiel, R.; Wandinger, K. P. und van Landeghem, F. K. H. (2003): Advanced brain tumor imaging in unusual non-enhancing malignant gliomas, *Klinische Neuroradiologie* 13 [2], Seite 88-91.
- Zimmer, C. und Traupe, H. (2001): Tumoren und tumorähnliche Erkrankungen. In: Sartor, K. (Hrsg.): *Neuroradiologie.*, 2. Auflage, Seite 84-138, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
- Zülch, K. J. (1956): Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste. In: Olivecrona, H.; Tönnis, W. (Hrsg.): *Handbuch der Neurochirurgie.* Band III, Seite 1-573, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.

- Zülch, K. J. (1962): The present state of the classification of intracranial tumors and its value for the neurosurgeon. In: Fields, W. S.; Sharkey, P. (Hrsg.): The biology and treatment of intracranial tumors. Seite 157-177, Thomas, Springfield.
- Zülch, K. J. (1979): Histological typing of tumours of the central nervous system., International histological classification of tumours, No. 21, WHO, Genf.

Teilergebnisse der Arbeit wurden auf medizinischen Kongressen präsentiert oder in Publikationen veröffentlicht:

- Grieger, W.; Ludemann, L. und Zimmer, C. (1999): Quantitative MR Mapping of Glioma Vascularization, 37th Annual Meeting of the ASNR, San Diego, USA.
- Grieger, W.; Ludemann, L. und Zimmer, C. (2001): Vaskularisationsdarstellung von Hirntumoren mittels dynamischem MRT, 36. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie, München.
- Ludemann, L.; Grieger, W.; Wurm, R.; Budzisch, M.; Hamm, B. und Zimmer, C. (2001): Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas, Eur Radiol 11 [7], Seite 1231-1241.

ANHANG

Tabelle 4: Übersicht über die untersuchten Patienten mit Hirntumoren und deren entsprechendem WHO-Grad

Der sich aus vorherigen Behandlungen ergebene Status (**) des jeweiligen Tumors wurde als Primärtumor (P; keine Behandlung), als Rezidiv (R) oder als teilresezierter Tumor (TR) vermerkt. Für die einzelnen Tumore wurden folgende Abkürzungen verwendet (*): DA: Diffuses Astrozytom; AA: Anaplastisches Astrozytom; GBM: Glioblastoma multiforme; GG: Gangliogliom; L: Lymphom; Men: Meningeom (AM: Angiomatös; A: Atypisch; F: Fibroblastisch; M: Meningothelial; P: Papillär); Met: Metastase (B: Bronchial-CA; C: Cervix-CA; N: Nieren-CA); OA: Oligoastrozytom; ODG: Oligodendrogliom. Bei den Gliomen Grad II-IV wurde zusätzlich der mittels dMRT bestimmte Tumorgad angegeben.

Patientennr.	Alter [Jahre]	Geschlecht [w/m]	Diagnose*	WHO- Grad	dMRT- Grad	Status**
1	35	m	GG	I	-	P
2	53	m	A	I	-	P
3	38	m	DA	II	2	P
4	20	m	DA	II	2	P
5	35	m	DA	II	2	P
6	58	w	ODG	II	2	TR
7	44	w	DA	II	2	P
8	47	m	DA	II	3	R
9	37	w	DA	II	2	R
10	64	m	DA	II	3	P
11	36	m	DA	II	3	P
12	18	w	OA	III	3	P
13	45	w	OA	III	3	P
14	11	w	AA	III	3	R
15	12	m	AA	III	3	TR
16	24	m	AA	III	3	P
17	43	m	AA	III	3	R
18	40	w	AA	III	4	TR
19	49	w	ODG	III	4	R
20	58	m	AA	III	4	R
21	38	m	ODG	III	4	P
22	38	m	AA	III-IV	4	R
23	46	m	AA	III-IV	4	R

Fortsetzung Tabelle 4:

Patientennr.	Alter [Jahre]	Geschlecht [w/m]	Diagnose*	WHO- Grad	dMRT- Grad	Status**
24	48	m	GBM	IV	3	P
25	36	w	GBM	IV	4	P
26	61	m	GBM	IV	4	R
27	67	w	GBM	IV	4	P
28	36	w	GBM	IV	3	TR
29	40	m	GBM	IV	4	R
30	10	w	GBM	IV	4	TR
31	41	w	GBM	IV	4	R
32	48	m	GBM	IV	4	R
33	53	m	GBM	IV	4	R
34	54	m	GBM	IV	4	R
35	65	m	GBM	IV	4	P
36	78	w	GBM	IV	4	R
37	61	m	GBM	IV	4	TR
38	49	m	GBM	IV	3	P
39	20	m	GBM	IV	4	P
40	50	w	GBM	IV	3	P
41	57	w	GBM	IV	4	P
42	51	w	GBM	IV	3	P
43	42	w	GBM	IV	4	R
44	28	m	L	-	-	R
45	35	w	L	-	-	P
46	63	m	L	-	-	P
47	40	w	Men (-)	-	-	P
48	61	m	Men (M)	I	-	TR
49	79	w	Men (AM)	I	-	R
50	61	w	Men (F)	I	-	R
51	73	m	Men (A)	II	-	R
52	56	w	Men (P)	III	-	R
53	50	w	Met (C)	-	-	P
54	58	w	Met (B)	-	-	P
55	76	m	Met (B)	-	-	P
56	67	m	Met (B)	-	-	P

Fortsetzung Tabelle 4:

Patientennr.	Alter [Jahre]	Geschlecht [w/m]	Diagnose*	WHO- Grad	dMRT- Grad	Status**
57	57	m	Met (N)	-	-	P
58	64	w	Met (N)	-	-	P
59	56	m	Met (N)	-	-	P
60	58	m	Met (N)	-	-	P

Tabelle 5: Übersicht über die jeweiligen bestimmten Parameter der einzelnen Patienten mit Hirntumoren: Mittleres anteilmäßiges regionales Blutvolumen \overline{rCBV} und deren Standardabweichung (SA), mittlere Perfusion \overline{rCBF} , mittlere Permeabilitäten $\overline{P'_f}$ und $\overline{P'_s}$ der entsprechenden mittleren schnellen und langsam anreichernden interstitiellen Volumina $\overline{V_{if}/V_{voxel}}$ und $\overline{V_{is}/V_{voxel}}$, mittleres gesamtes interstitielles Volumen $\overline{SA \cdot rCBV}$ und mittleres Zellvolumen $\overline{V_{cell}/V_{voxel}}$

Parameter, welche aufgrund der fehlenden KM-Extravasation nicht bestimmt werden konnten, wurden mit einem Spiegelstrich („-“) dargestellt.

Patientennr.	\overline{rCBV} [%]	SA \overline{rCBV} [%]	\overline{rCBF} [wE]	$\overline{P'_f}$ [1/min]	$\overline{P'_s}$ [1/min]	$\overline{V_{if}/V_{voxel}}$ [%]	$\overline{V_{is}/V_{voxel}}$ [%]	$\overline{V_i/V_{voxel}}$ [%]	$\overline{V_{cell}/V_{voxel}}$ [%]
1	3,33	2,44	1,28	1,68	0,34	4,81	9,52	14,38	82,10
2	2,46	5,37	0,91	-	-	-	-	-	-
3	1,26	1,26	0,70	-	-	-	-	-	-
4	1,66	0,94	0,69	-	-	-	-	-	-
5	1,58	0,86	0,83	-	-	-	-	-	-
6	1,57	1,24	0,91	-	-	-	-	-	-
7	1,83	1,85	1,01	1,75	0,25	11,13	12,63	23,76	68,50
8	3,59	1,76	1,72	1,87	0,25	8,15	13,04	21,28	71,89
9	1,68	1,23	0,89	-	-	-	-	-	-
10	2,31	1,17	1,17	1,47	0,25	1,83	6,38	8,21	85,00
11	2,19	2,49	1,12	1,24	0,18	8,93	9,91	18,87	71,73
12	2,44	1,95	1,17	-	-	-	-	-	-
13	1,83	2,90	0,90	-	-	-	-	-	-
14	3,22	1,55	1,90	1,61	0,34	6,99	12,93	19,89	74,60
15	3,22	1,57	1,35	0,75	0,29	13,15	13,18	26,33	71,68

Fortsetzung Tabelle 5:

Patientennr.	\overline{rCBV} [%]	SA \overline{rCBV} [%]	\overline{rCBF} [wE]	$\overline{P'_f}$ [1/min]	$\overline{P'_s}$ [1/min]	$\overline{V_{if}/V_{voxel}}$ [%]	$\overline{V_{is}/V_{voxel}}$ [%]	$\overline{V_i/V_{voxel}}$ [%]	$\overline{V_{cell}/V_{voxel}}$ [%]
16	1,94	1,55	1,09	-	-	-	-	-	-
17	2,23	1,70	0,92	0,98	0,42	9,79	17,19	27,04	69,72
18	5,34	2,95	1,60	1,17	0,46	12,13	8,57	20,68	71,75
19	7,40	5,61	1,30	-	-	-	-	-	-
20	2,63	2,94	1,53	1,90	0,44	6,32	22,17	28,48	62,63
21	8,13	5,15	3,41	1,63	0,39	8,69	20,44	29,15	53,74
22	4,27	2,92	1,38	1,26	0,34	12,78	16,50	29,24	67,17
23	4,20	3,27	1,62	1,25	0,48	9,89	12,14	22,05	75,24
24	3,16	1,78	1,93	1,51	0,44	4,32	9,46	13,84	81,97
25	3,98	3,15	1,50	2,13	0,40	5,89	15,57	21,45	69,42
26	4,91	4,20	1,53	1,94	0,40	12,00	17,80	29,79	55,52
27	4,65	3,45	2,60	2,16	0,49	5,81	3,61	9,38	83,96
28	2,09	1,54	1,70	1,86	0,24	7,53	6,29	13,81	82,18
29	4,14	3,38	1,43	1,23	0,40	9,52	19,15	28,66	68,00
30	4,03	3,03	1,38	1,10	0,27	9,86	8,99	18,87	77,76
31	5,27	4,64	2,05	1,94	0,48	6,69	23,13	29,84	56,21
32	7,76	4,97	2,75	2,57	0,44	11,72	22,50	34,21	55,58
33	3,40	2,59	1,14	1,80	0,39	5,82	20,56	26,38	67,47
34	3,90	3,32	1,16	1,18	0,39	15,53	18,60	34,13	59,47
35	3,61	3,20	1,14	2,64	0,30	4,98	9,53	14,46	73,76

Fortsetzung Tabelle 5:

Patientennr.	\overline{rCBV} [%]	SA \overline{rCBV} [%]	\overline{rCBF} [wE]	\overline{P}_f [1/min]	\overline{P}_s [1/min]	$\overline{V_{if}/V_{voxel}}$ [%]	$\overline{V_{is}/V_{voxel}}$ [%]	$\overline{V_i/V_{voxel}}$ [%]	$\overline{V_{cell}/V_{voxel}}$ [%]
36	7,41	6,38	2,22	1,77	0,46	10,47	22,26	32,73	56,33
37	5,94	4,32	1,87	2,53	0,35	7,32	17,56	24,86	67,03
38	4,40	1,90	1,51	1,96	0,19	4,30	11,38	15,71	72,86
39	4,17	4,15	1,18	2,03	0,44	4,91	19,66	24,53	70,57
40	2,26	1,43	1,17	0,89	0,37	6,17	15,93	22,10	74,08
41	6,31	5,14	2,28	2,37	0,30	6,82	13,88	20,80	70,83
42	3,21	1,81	1,51	1,50	0,25	3,68	3,07	6,79	89,12
43	4,62	3,85	1,50	1,31	0,44	6,57	19,23	25,82	68,36
44	4,07	2,84	1,27	1,64	0,30	15,67	16,69	32,33	45,64
45	2,66	2,64	0,75	1,56	0,46	20,77	16,05	36,77	57,25
46	5,61	3,11	1,84	1,88	0,40	6,82	14,62	21,41	68,94
47	12,24	7,05	3,74	2,73	0,43	17,67	9,66	27,38	56,83
48	12,83	5,36	4,54	2,74	0,36	14,15	15,08	29,22	49,93
49	12,23	10,35	3,17	4,14	0,41	10,54	8,22	18,74	68,75
50	10,81	2,88	3,69	2,79	0,42	14,25	22,73	36,98	56,04
51	8,04	4,04	2,49	1,76	0,26	7,80	8,76	16,59	73,61
52	14,80	5,52	5,70	2,95	0,52	7,41	3,34	10,80	66,31
53	2,37	2,06	1,04	1,12	0,34	20,12	27,64	47,73	48,49
54	2,90	1,80	1,60	0,23	0,19	2,33	22,33	24,67	65,50
55	6,31	2,65	1,60	1,80	0,34	6,41	9,82	16,21	76,12

Fortsetzung Tabelle 5:

Patientennr.	\overline{rCBV} [%]	SA \overline{rCBV} [%]	\overline{rCBF} [wE]	$\overline{P'_f}$ [1/min]	$\overline{P'_s}$ [1/min]	$\overline{V_{if}/V_{voxel}}$ [%]	$\overline{V_{is}/V_{voxel}}$ [%]	$\overline{V_i/V_{voxel}}$ [%]	$\overline{V_{cell}/V_{voxel}}$ [%]
56	2,77	1,64	1,37	1,09	0,41	5,69	18,09	23,85	68,16
57	7,61	4,94	2,99	2,54	0,18	6,88	18,38	25,28	60,31
58	7,48	6,02	2,42	2,56	0,21	10,65	7,50	18,19	62,00
59	4,76	5,64	2,50	2,50	0,43	7,08	5,09	12,15	79,52
60	7,02	6,08	3,19	1,70	0,16	13,07	29,62	42,65	71,14

Tabelle 6: Überblick über die nach den verschiedenen Tumoren zusammengefaßten Parameter

Es ist jeweils der Wertebereich, der Median (M) und der Mittelwert (MW) mit dem Standardfehler angegeben. Die Patientenzahl ist bei den Gliomen des Grades II und III unterteilt. Hierbei repräsentiert die Zahl vor dem Schrägstrich („/“) die gesamte Anzahl der untersuchten Patienten, die Zahl dahinter die Patienten, bei welchen die Tumore eine KM-Extravasation aufwiesen.
P: Primärtumore, R: Rezidive

Tumorart	Patienten- anzahl	Mittleres $rCBV$ [%]			Mittlerer $rCBF$ [wE]			Mittlere Permeabilität P'_f [1/min]			Mittlere Permeabilität P'_s [1/min]			
		Werte	M	MW	Werte	M	MW	Werte	M	MW	Werte	M	MW	
Gliome II														
	a) P	7 / 3	1,26–2,31	1,66	1,77±0,14	0,69–1,17	0,91	0,92±0,07	1,24–1,75	1,47	1,49±0,15	0,18–0,25	0,25	0,22±0,02
	b) R	2 / 1	1,68–3,59	2,64	2,64±0,96	0,89–1,72	1,31	1,31±0,41	1,87	-	-	0,25	-	-
	Insgesamt	9 / 4	1,26–3,59	1,68	1,96±0,23	0,69–1,72	0,91	1,01±0,10	1,24–1,87	1,61	1,58±0,14	0,18–0,25	0,25	0,23±0,02
Gliome III														
	a) P	6 / 3	1,83–8,13	2,83	3,82±1,01	0,90–3,41	1,26	1,59±0,38	0,75–1,63	1,17	1,18±0,25	0,29–0,46	0,39	0,38±0,05
	b) R	4 / 3	2,23–7,40	2,93	3,87±1,19	0,92–1,90	1,42	1,41±0,21	0,98–1,90	1,61	1,50±0,27	0,34–0,44	0,42	0,40±0,03
	Insgesamt	10 / 6	1,83–8,13	2,92	3,84±0,73	0,90–3,41	1,33	1,52±0,23	0,75–1,90	1,39	1,34±0,18	0,29–0,46	0,41	0,39±0,03
Gliome IV														
	a) P	12	2,26–6,31	4,00	3,98±0,37	1,14–2,60	1,51	1,65±0,13	0,38–2,64	1,91	1,71±0,19	0,19–0,49	0,33	0,34±0,03
	b) R	8	3,40–7,76	4,76	5,18±0,57	1,14–2,75	1,52	1,72±0,20	1,18–2,57	1,78	1,72±0,17	0,39–0,48	0,42	0,43±0,01
	Insgesamt	20	2,26–7,76	4,15	4,46±0,33	1,14–2,75	1,51	1,68±0,11	0,38–2,64	1,90	1,82±0,11	0,19–0,49	0,40	0,37±0,02
Lymphome	3	2,66–5,61	4,07	4,11±0,85	0,75–1,84	1,27	1,29±0,31	1,56–1,88	1,64	1,69±0,10	0,30–0,46	0,40	0,38±0,05	
Meningeome	6	8,04–14,80	12,24	11,83±0,92	2,49–5,70	3,72	3,89±0,46	1,76–4,14	2,76	2,85±0,31	0,26–0,52	0,42	0,40±0,04	

Fortsetzung Tabelle 6:

Tumorart	Patienten- anzahl	Mittleres $rCBV$ [%]			Mittlerer $rCBF$ [wE]			Mittlere Permeabilität P'_f [1/min]			Mittlere Permeabilität P'_s [1/min]		
		Werte	M	MW	Werte	M	MW	Werte	M	MW	Werte	M	MW
Metastasen													
a) Cervix-CA	1	2,37	-	-	1,04	-	-	1,12	-	-	0,34	-	-
b) Bronchial- CA	3	2,77–6,31	2,90	3,99±1,16	1,37–1,60	1,60	1,52±0,08	0,23–1,80	1,09	1,04±0,45	0,19–0,41	0,34	0,31±0,07
c) Nieren-CA	4	4,76–7,61	7,25	6,72±0,67	2,42–3,19	2,75	2,78±0,19	1,70–2,56	2,52	2,33±0,21	0,16–0,43	0,20	0,25±0,06
Insgesamt	8	2,37–7,61	5,53	5,15±0,79	1,04–3,19	2,01	2,09±0,28	0,23–2,56	1,75	1,69±0,30	0,16–0,43	0,27	0,28±0,04

Fortsetzung Tabelle 6:

Tumortart	Patienten-anzahl	Mittleres interstitielles Volumen V_{if}/V_{voxel} [%]			Mittleres interstitielles Volumen V_{is}/V_{voxel} [%]			Mittleres interstitielles Volumen V_i/V_{voxel} [%]			Mittleres Zellvolumen V_{cell}/V_{voxel} [%]		
		Werte	M	MW	Werte	M	MW	Werte	M	MW	Werte	M	MW
Gliome II													
	7 / 3	1,83–11,13	8,93	7,30±2,81	6,38–12,63	9,91	9,64±1,81	8,21–23,76	18,87	16,94±4,59	68,50–85,00	71,73	75,08±5,05
	2 / 1	8,15	-	-	13,04	-	-	21,28	-	-	71,89	-	-
	Insgesamt: 9 / 4	1,83–11,13	8,54	7,51±2,00	6,38–13,04	11,27	10,49±1,54	8,21–23,76	20,07	18,03±3,42	68,50–85,00	71,81	74,28±3,66
Gliome III													
	6 / 3	8,69–13,15	12,13	11,32±1,35	8,57–20,44	13,18	14,06±3,45	20,68–29,15	26,33	25,39±2,49	53,74–71,75	71,68	65,72±5,99
	4 / 3	6,32–9,79	6,99	7,70±1,06	12,93–22,17	17,19	17,43±2,67	19,89–28,48	27,04	25,14±2,66	62,63–74,60	69,72	68,98±3,47
	Insgesamt 10 / 6	6,32–13,15	9,24	9,51±1,12	8,57–22,17	15,18	15,75±2,09	19,89–29,15	26,69	25,26±1,63	53,74–74,60	70,70	67,35±3,18
Gliome IV													
	12	3,68–9,86	5,85	5,97±0,50	3,07–19,66	10,46	11,24±1,55	9,38–24,86	17,29	17,22±1,68	67,03–89,12	73,92	76,13±1,97
	8	5,82–15,53	9,99	9,79±1,18	17,80–23,13	19,89	20,40±0,71	25,82–34,21	29,81	30,19±1,15	55,58–68,36	57,91	60,87±2,12
	Insgesamt 20	3,68–15,53	6,63	7,49±0,69	3,07–23,13	16,74	14,91±1,40	9,38–34,21	23,31	22,41±1,82	55,58–89,12	70,00	70,02±2,22
Lymphome	3	8,26–20,77	15,67	14,42±4,08	14,61–16,69	16,05	15,79±0,61	21,41–36,77	32,33	30,17±4,56	45,64–68,94	57,25	57,28±6,72
Meningeome	6	7,41 – 17,67	12,34	11,97 ± 1,66	3,34 – 22,73	9,21	11,30 ± 2,75	10,80 – 36,98	23,05	23,28 ± 3,92	56,04–73,61	61,57	61,91±3,68
Metastasen													
a) Cervix-CA	1	20,12	-	-	21,75	-	-	47,73	-	-	48,49	-	-
b) Bronchial-CA	3	1,53–6,41	5,69	4,81±1,26	9,82–22,33	18,09	16,75±3,67	16,21–24,67	23,85	21,58±2,69	65,50–76,12	68,16	69,93±3,19
c) Nieren-CA	4	6,88–13,07	8,87	9,42±1,49	5,09–29,62	12,94	15,15±5,63	12,15–42,65	21,74	24,57±6,60	60,31–79,52	66,57	68,24±4,45
Insgesamt	8	1,53–20,12	6,98	9,03±1,95	5,09–29,62	18,24	17,31±3,24	12,15–47,73	24,26	26,34±4,44	48,49–79,52	66,83	66,41±3,46

Tabelle 7: Statistische Auswertung der einzelnen Parameter anhand des Kruskal-Wallis-H-Tests

Für eine Beschreibung der einzelnen Parameterabkürzungen siehe Tabelle 5 im Anhang.

Tumorgruppe	$P(\overline{rCBV})$	$P(\overline{rCBF})$	$P(\overline{P^*_f})$	$P(\overline{P^*_s})$	$P(\overline{V_{if}} / \overline{V_{voxel}})$	$P(\overline{V_{is}} / \overline{V_{voxel}})$	$P(\overline{V_i} / \overline{V_{voxel}})$	$P(\overline{V_{cell}} / \overline{V_{voxel}})$
Gliome (Grad II-IV)	<0,001	0,002	0,096	0,018	0,249	0,310	0,322	0,545
Meningeome (Grad I-III)	0,300	0,300	0,700	0,300	0,300	0,700	0,300	0,700
Metastasen (jeglichen Ursprungs)	0,071	0,021	0,086	0,743	0,021	0,679	0,371	0,371
Alle Nicht-Gliome (Lymphome, Meningeome, Metastasen)	<0,001	0,002	0,009	0,099	0,226	0,383	0,686	0,496

Tabelle 8: Statistische Auswertung der einzelnen Parameter mit dem Mann-Whitney-U-Test

Die verwendeten Abkürzungen der Parameter entsprechen denen aus Tabelle 5 und 7. Die Tumorgruppen wurden wie folgt abgekürzt:
G: Gliome (WHO-Grad, P: Primärtumore, R: Rezidive); L: Lymphome; Men: Meningeome; Met: Metastasen (B: Bronchial-CA, N: Nieren-CA).

Tumorgruppe	$P(\overline{rCBV})$	$P(\overline{rCBF})$	$P(\overline{P}_f)$	$P(\overline{P}_s)$	$P(\overline{V}_{if}/\overline{V}_{voxel})$	$P(\overline{V}_{is}/\overline{V}_{voxel})$	$P(\overline{V}_i/\overline{V}_{voxel})$	$P(\overline{V}_{cell}/\overline{V}_{voxel})$
G(II) – G(III)	0,008	0,028	0,476	0,010	0,610	0,114	0,114	0,352
G(III) – G(IV)	0,155	0,198	0,046	0,790	0,095	1,000	0,573	0,744
G(II) – G IV	<0,001	<0,001	0,309	0,005	0,737	0,210	0,309	0,388
G(II, P) – G(III, P)	0,022	0,051	0,400	0,100	0,400	0,400	0,200	0,700
G(III, P) – G(IV, P)	0,494	0,250	0,233	0,536	0,009	0,633	0,070	0,180
G(II, P) – G(IV, P)	<0,001	<0,001	0,365	0,048	0,536	0,840	1,000	0,840
G(II, R) – G(III, R)	0,800	0,800	1,000	0,500	1,000	1,000	1,000	1,000
G(III, R) – G(IV, R)	0,109	0,461	0,497	0,630	0,497	0,194	0,133	0,085
G(II, R) – G(IV, R)	0,089	0,533	0,889	0,222	0,889	0,222	0,222	0,222
G(II, P) – G(II, R)	0,333	0,500	0,500	1,000	1,000	0,500	1,000	1,000
G(III, P) – G(III, R)	0,762	0,914	0,700	1,000	0,200	0,700	1,000	1,000
G(IV, P) – G(IV, R)	0,115	0,925	0,678	0,025	0,010	<0,001	<0,001	<0,001
L – G(II)	0,018	0,373	0,629	0,057	0,400	0,057	0,114	0,114
L – G(III)	0,469	0,692	0,381	0,905	0,381	1,000	0,262	0,167
L – G(IV)	0,830	0,304	0,635	0,830	0,060	0,898	0,196	0,139
Men – G(II)	<0,001	<0,001	0,019	0,010	0,352	0,914	0,610	0,114
Men – G(III)	<0,001	0,001	0,004	0,937	0,240	0,310	0,818	0,310
Men – G(IV)	<0,001	<0,001	0,003	0,614	0,009	0,242	0,882	0,108

Fortsetzung Tabelle 8:

Tumorgruppe	$P(\overline{rCBV})$	$P(\overline{rCBF})$	$P(\overline{P'_f})$	$P(\overline{P'_s})$	$P(\overline{V_{if}} / \overline{V_{voxel}})$	$P(\overline{V_{is}} / \overline{V_{voxel}})$	$P(\overline{V_i} / \overline{V_{voxel}})$	$P(\overline{V_{cell}} / \overline{V_{voxel}})$
Met – G(II)	0,001	0,002	0,933	0,683	1,000	0,368	0,283	0,154
Met – G(III)	0,237	0,122	0,345	0,108	0,573	0,755	0,491	0,755
Met – G(IV)	0,500	0,218	0,709	0,043	0,500	0,533	0,746	0,500
Met(B) – Met(N)	0,114	0,057	0,114	0,629	0,057	0,857	0,857	0,857
L – Men	0,024	0,024	0,048	0,905	0,714	0,262	0,381	0,905
L – Met	0,497	0,194	0,921	0,279	0,279	0,630	0,630	0,279
Men – Met	0,001	0,008	0,008	0,043	0,142	0,282	0,950	0,491
G(II-IV) – L	0,514	0,678	1,000	0,571	0,087	0,837	0,131	0,087
G(II-IV) – Men	<0,001	<0,001	<0,001	0,371	0,018	0,250	0,885	0,078
G(II-IV) – Met	0,087	0,038	0,986	0,076	0,765	0,449	0,792	0,368

DANKSAGUNG

Mein großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Claus Zimmer für die Überlassung dieses Themas, seine gedanklichen Anregungen bei der Bearbeitung hierzu und vor allem auch für die Fortführung der Betreuung meiner Arbeit nach seinem Ruf als Professor an die Universitätsklinik Leipzig.

Besonders danken möchte ich Herrn Dr. rer. nat. Lutz Lüdemann, welcher mir von Beginn an sowohl bei praktischen Arbeiten wie der Bedienung des Magnetresonanztomographen als auch bei jeglichen physikalisch-technischen Fragen eine große Hilfe war. Durch seine zu jeder Zeit geduldige, freundliche sowie fachliche Unterstützung und seine kompetenten Ratschläge trug er mit zur Fertigstellung dieser Arbeit bei.

Des weiteren möchte ich meinen Dank meinen Kollegen Frau Annette Förschler, Herrn Dr. rer. medic. Carsten Warmuth, Herrn Dr. med. Alexander Pöllinger und Herrn Heiner Stiepani aussprechen. Ihre Unterstützung und die angenehme Zusammenarbeit waren für mich während der einzelnen Phasen meiner Arbeit eine große Erleichterung und hatten einen positiven Einfluß auf meine Tätigkeit.

Den Mitarbeitern des Instituts für Radiologie des Campus Charité Mitte, danke ich für die kompetent-freundschaftliche Zusammenarbeit. Insbesondere seien hier die medizinisch-technischen Assistentinnen am Magnetresonanztomographen für ihre dortigen Hilfestellungen bei Fragen jeglicher Art erwähnt.

Für die Hilfeleistung bei der statistischen Auswertung der Daten möchte ich Frau Dipl.-Stat. Tania Schink des Instituts für Biometrie der Charité danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Mutter Frau Christa-Maria Sühning, meiner Tante Frau Dr. Monika Grieger sowie meinen Freunden, Herrn Dipl.-Phys. Andreas Kuppig, Herrn Dipl.-Ing. Axel Kubitz und Herrn Claudius Vidal und allen hier nicht aufgeführten Bekannten und Verwandten: Ihre freundschaftliche Verbundenheit, ihr Rat und ihre seelische Unterstützung waren mir eine große Motivation und trugen zur Vollendung dieser Arbeit wesentlich mit bei.

LEBENS LAUF

Zur Person

Vorname(n)	Wolfgünter Helwig
Familienname	Grieger
Geburtsdatum	24.12.1974
Geburtsort	Berlin
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung

1981 - 1987	St. Alfons Grundschule, Berlin
1987 - 1994	St. Marienschule, Gymnasium, Berlin
1994	Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

1994 - 1995	Altenpflege im Lore-Lipschitz-Haus der Arbeiterwohlfahrt in Berlin
-------------	--

Studium

1996 - 1998	Studium der Humanmedizin, Medizinische Fakultät der Freien Universität Berlin
1998	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
1998 - 2003	Studium der Humanmedizin, Charité, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin
1999	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktische Erfahrungen

1998 - 1999	Mitarbeit als studentische Hilfskraft an dem Forschungsprojekt „MRI der Hirntumorangiogenese“ im Institut für Radiologie, Abteilung Neuroradiologie der Charité, Campus Mitte, Berlin
1998 - 2001	Diverse Famulaturen in Innerer Medizin, Allgemeinmedizin, Radiologie und Urologie in Deutschland und Irland

- 2000 - 2004 Promovend in der Abteilung für Neuroradiologie des Instituts für Radiologie der Charité, Campus Mitte, Berlin
- 2001 - 2002 Forschungsjahr im Rahmen meiner Promotion in der Abteilung für Neuroradiologie des Instituts für Radiologie der Charité, Campus Mitte, Berlin
- 2002 - 2003 Praktisches Jahr:
1. Tertial: Radiologie (Charité, Campus Mitte, Berlin)
 2. Tertial: Innere Medizin:
 - Geriatrie (Klinikum Prenzlauer Berg, Berlin)
 - Gastroenterologie (Raigmore Hospital, Inverness, Schottland)
 3. Tertial: Chirurgie (Inselspital Bern, Schweiz, Prof. D. Candinas)

Berufsweg

- Ab August 2004 Beginn als Arzt im Praktikum im Raigmore Hospital, Inverness, Schottland

ERKLÄRUNG AN EIDES STATT

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß die vorliegende Arbeit eigenständig ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den